

SÉRIE A,
N° 3084

N° D'ORDRE :
3956

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

M^{me} MERCIER née PAROT Luce

1^{re} THÈSE : Influence de la cortisone et de l'hormone cortico-
trope sur la gestation et le développement post-
natal du Rat.

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 28 Février 1957 devant la Commission d'Examen.

MM. GALLIEN,	<i>Président.</i>
JOST,	} <i>Examineurs.</i>
LAMOTTE.	

LONS-LE-SAUNIER
IMPRIMERIE MAURICE DECLUME

—
1957

SÉRIE A,
N° 3084
N° D'ORDRE :
3956

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES

PAR

M^{me} MERCIER née PAROT Luce

1^{re} THÈSE : Influence de la cortisone et de l'hormone cortico-trope sur la gestation et le développement post-natal du Rat.

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 28 Février 1957 devant la Commission d'Examen.

MM. GALLIEN, *Président.*
JOST, }
LAMOTTE. } *Examineurs.*



LONS-LE-SAUNIER
IMPRIMERIE MAURICE DECLUME

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PERÈS.

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	FROMAGEOT	T Chimie biologique.
E. DARMOIS	T Enseignement de Physique.	LAPORTE	T Physique générale et Radioactivité.
FOCH	T Mécanique physique et expérimentale.	JANET	T Mécanique analytique et mécanique céleste.
PAUTHENIER	T Electrotechnique générale.	PETIT	T Biologie maritime.
DE BROGLIE	T Théories physiques.	QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
JOB	T Chimie générale.	GALLIEN	T Embryologie.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.	EICHHORN	T Biologie végét. (P.C.B.).
GARNIER	T Géométrie supérieure.	DE CUGNAC	T Biologie végét. (P.C.B.).
PÈRÈS	T Mécanique des fluides et applications.	M ^{lle} CAUCHOIS	T Chimie-Physique.
LAUGIER	T Physiologie générale.	THELLIER	T Physique du Globe.
M. CURIE	T Physique (P.C.B.).	AUDUBERT	T Electrochimie.
BARRABÉ	T Géologie structurale et géologie appliquée.	L'HÉRITIER	T Génétique.
G. DARMOIS	T Calcul des probabilités et Physique mathématique.	GRIVET	T Radioélectricité.
J. BOURCART	T Géographie physique et Géologie dynamique.	PONCIN	T Mécanique des fluides.
PLANTEFOL	T Botanique.	THIRY	T Mécanique appliquée.
GRASSÉ	T Evolution des êtres organisés.	DUBREIL	T Arithmétique et théorie des nombres.
PRÉVOST	T Chimie organique.	QUELET	T Chimie organique.
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la Géométrie.	CAGNIARD	T Géophysique appliquée.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire.
WYART	T Minéralogie.	CUVILLIER	T Géologie structurale et Géologie appliquée.
TEISSIER	T Zoologie.	JUNG	T Pétrographie.
MANGENOT	T Biologie végétale.	TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.
P. AUGER	T Physique quantique et relativité.	WIEMANN	T Chimie organique structurale.
MONNIER	T Physiologie des fonctions.	JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste.
PIVETEAU	T Géologie.	VASSY	Physique de l'atmosphère.
ROCARD	T Physique (E.N.S.).	DESTOUCHES	T Théories physiques.
H. CARTAN	T Mathématiques (E.N.S.).	M. PRUVOST	T Géologie.
LAFFITTE	T Chimie générale.	AMIEL	T Chimie (P.C.B.).
FAVARD	T Mécanique générale.	HOCART	T Minéralogie.
COULOMB	T Physique du globe.	J.-P. MATHIEU	T Physique (P.C.B.).
M ^{lle} COUSIN	T Biologie anim. (P.C.B.).	COUTEAUX	T Biologie animale (P.C.B.).
CHRÉTIEN	T Chimie minérale.	MAY	T Biologie animale (P.C.B.).
P. DRACH	T Zoologie.	CHOQUET	T Calcul différentiel et intégral.
KASTLER	T Physique.	FELDMANN	T Biologie (P.C.B.).
EPHRUSSI	T Génétique.	GUINIER	T Physique (P.C.B.).
WURMSER	T Biologie physico-chimique.	JOST	T Biologie (P.C.B.).
RIVIÈRE	T Géologie (S.P.C.N.).	FORTET	T Calcul des probabilités.
GAUTHERET	T Biologie végét. (P.C.B.).	SCHWARTZ	T Méthodes mathématiques de la Physique.
LUCAS	T Recherches physiques.	CHOUARD	T Physiologie Végétale.
A. THOMAS	T Biologie cellulaire.	MALAVARD	T Aviation.
ARNULF	T Optique appliquée.	BRELOT	T Calcul différentiel.
MAX MORAND	T Physique.	NORMANT	T Chimie (P.C.B.).
SOLEILLET	T Physique.	BENARD	T Chimie (P.C.B.).
FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.	BUVAT	T Botanique (E.N.S.).
DANJON	T Astronomie.	DUGUE	T Statistiques Math.
		GELOSO	T Chimie (P.C.B.).
		SOULAIRAC	T Psychophysiologie
		ULRICH	T Physiol. végétale.

MARÉCHAL	T	Optique théorique et appl.	M ^{me} TONNELAT...	Théories physiques.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.	DIXMIER.....	Mathématiques (M.P.C.).
CHADEFAUD.....		Botanique.	SOUCHAY.....	Chimie (P.C.B.).
DESTRIAU.....	T	Physique (M.P.C.).	AIGRAIN.....	Physique (P.C.B.).
M ^{lle} LE BRETON..		Physiologie générale	BRUSSET.....	Chimie (P.C.B.).
SALEM.....	T	Mathématiques générales.	M. LEVY.....	Physique théorique.
LELONG.....	T	Mathématiques générales.	LENORMANT..	Physiologie.
DEVILLERS.....		Anatomie et Histologie comparées.	M ^{me} CHAIX.....	Chimie biologique.
EHRESMANN.....	T	Topologie algébrique	M ^{me} HUREL-PY..	Biologie végétale (P.C.B.).
FRANÇON.....		Physique (M.P.C.).	PIAUX.....	Chimie (P.C.B.).
GLANGEAUD.....	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	BRUN.....	Mécanique expérimentale des fluides.
GODEMENT.....	T	Mathématiques (M.P.C.)	LEDERER.....	Chimie biologique.
PISOT.....	T	Calcul des probabilités	M ^{me} BUBREIL-	Mathématiques.
E. ROCH.....		Géologie.	JACOTIN	
SCHATZMANN.....		Astrophysique.	M ^{me} LELONG-	Mathématiques (E.N.S.)
TERMIER.....	T	Paléontologie stratigraphique.	FERRAND	
ZAMANSKY.....	T	Mathématiques générales.	BELLAIR.....	Géologie (S.P.C.N.).
JOLIOT.....	T	Physique nucléaire et Radioactivité.	COTTE.....	T Physique (M.P.C.).
LENNUIER.....		Physique (P.C.B.).	DUBOIS J....	Chimie.
RIZET.....		Génétique.	LAMOTTE.....	Zoologie.
			LE ROLLAND..	Mécanique des fluides.
			MICHEL.....	Chimie (P.C.B.).

Secrétaire Général..... CH. MONIER.

Influence de la cortisone et de l'hormone corticotrope sur la gestation et le développement post-natal du rat

INTRODUCTION.

L'influence de la cortisone et de l'hormone corticotrope sur la gestation a été examinée par de nombreux auteurs. Toutefois il ne semble pas que l'on ait envisagé jusqu'à maintenant les conséquences lointaines de ces traitements sur le développement post-natal. C'est à l'étude de ce problème que nous nous sommes surtout attaché dans ce travail. L'intérêt biologique de cette question, en effet, s'est encore accru au cours des dernières années en raison de l'utilisation fréquente de ces deux hormones chez la femme enceinte.

Les recherches effectuées en ce domaine, et qui sont analysées dans la partie historique, ont montré que l'administration de la cortisone ou de l'hormone corticotrope détermine des perturbations de la gestation, variables selon les espèces. Les conclusions que l'on en a tirées font considérer ces hormones tantôt comme inoffensives, tantôt comme très nocives pour la mère ou le fœtus.

D'ailleurs les incertitudes actuelles paraissent provenir non seulement de la multiplicité des espèces étudiées mais aussi des conditions expérimentales dans lesquelles les auteurs se sont placés.

Il nous a donc paru nécessaire, avant d'entreprendre l'étude du développement post-natal, de choisir une espèce qui supporte relativement bien le traitement cortisonique ou corticotrope, à savoir le rat, et d'étudier en premier lieu l'action qu'exercent ces hormones

sur le développement prénatal. Pareille étude préliminaire nous paraissait nécessaire car, dans l'examen de ce problème, on s'est souvent davantage intéressé à l'influence de la cortisone sur l'équilibre endocrine de la mère qu'aux répercussions fœtales.

Lors de nos premières expériences sur la femelle gestante nous avons constaté que les conséquences du traitement cortisonique pour le développement fœtal varient considérablement selon la date d'institution du traitement, sa durée et les doses d'hormones employées. Après avoir déterminé les conditions qui permettent d'obtenir des résultats constants nous devons observer que, malgré leur aspect apparemment normal, les rats nouveau-nés issus de mères traitées par la cortisone avaient une croissance très ralentie et n'étaient viables que dans une proportion assez faible.

Ce sont précisément ces observations qui nous ont conduit à déterminer les modalités exactes de l'inhibition de la croissance et à rechercher ensuite les facteurs susceptibles de s'opposer à l'action nocive de la cortisone. L'étude des glandes endocrines nous a paru nécessaire, car elle était susceptible de nous fournir une indication sur les causes de l'inhibition de la croissance et éventuellement de nous guider dans le choix des facteurs antagonistes. Il s'agissait avant tout de déceler l'existence de modifications structurales importantes et constantes. Aussi le contrôle histologique a-t-il été fait uniquement par des techniques courantes mais en répétant les examens dans différentes conditions expérimentales.

L'inhibition de la croissance des ratons nés de mères traitées par la cortisone pendant la gestation et les résultats des échanges de mères nous amenèrent à examiner l'influence de la cortisone sur la lactation et la composition chimique du lait.

Les diverses hypothèses envisagées ont alors entraîné une série d'expériences différentes : emploi de régimes hyperprotéiques pour corriger un trouble éventuel du métabolisme des protéines, injection d'hormone corticotrope pour pallier l'insuffisance surrénalienne du nouveau-né, enfin administration simultanée de substances réputées comme antagonistes de la cortisone.

Ces observations révélèrent nombre de faits nouveaux, mais elles ne permirent pas pour autant de trouver une explication satisfaisante de l'inhibition de la croissance provoquée par la cortisone.

C'est alors que nous avons, dans une deuxième partie, complété nos investigations par des recherches effectuées sur de jeunes rats. Les substances dites antagonistes de la cortisone, pouvaient-elles, si elles étaient injectées directement au nouveau-né, compenser les troubles engendrés par cette hormone ? Nous avons été amené à employer entre autres des substances qui modifient le métabolisme protéique, telles la vitamine B₁₂, la testostérone, l'hormone somatotrope, ou qui agissent sur le métabolisme des glucides et des lipides, comme la thiamine et la méthionine, ainsi que la désoxycorticostérone, dont l'action sur les électrolytes est bien connue.

Enfin, dans une autre série d'expériences dont les résultats sont exposés dans la troisième partie, nous avons essayé de voir si l'hormone corticotrope, dont les propriétés thérapeutiques sont très voisines de celles de la cortisone, n'aurait pas une influence moins nocive sur le développement pré et post-natal. Nous nous sommes placé dans des conditions expérimentales identiques aux précédentes afin d'étudier successivement l'influence de l'ACTH sur la gestation, sur l'allaitement et sur le nouveau-né.

Ces recherches ont permis de préciser l'action qu'exercent la cortisone et l'hormone corticotrope sur le développement somatique et sexuel des descendants.

Dans le domaine si activement exploré des hormones corticales nous ne pouvons guère prétendre faire œuvre absolument originale. Nous nous sommes surtout efforcé, par des expériences répétées et convergentes, de préciser l'action des deux hormones étudiées en distinguant le fait constant de l'exception.

HISTORIQUE.

Nous analyserons d'abord les travaux concernant la croissance et ensuite ceux ayant trait aux corrélations surrénalo-gonadiques.

Croissance somatique.

L'action défavorable des extraits corticaux sur la croissance somatique du rat a été signalée par WELLS et KENDALL en 1940. On avait par ailleurs remarqué que des extraits antéhypophysaires riches en principe corticotrope, ralentissaient le développement du rat. Expérimentant sur le rat surrénalectomisé, KUIZENGA, NELSON et INGLE (1943) observèrent à leur tour un ralentissement de la croissance après injection d'extraits corticaux.

Ces observations reçurent une interprétation claire à la suite des expériences de EVANS, SIMPSON et coll. (1943) effectuées avec une hormone corticotrope purifiée, et des résultats obtenus par INGLE, SHEPPARD et coll. (1946) et par WINTER, SILBER et coll. (1950). Ces derniers auteurs, employant la cortisone, constatent son action inhibitrice sur la croissance.

En vue de préciser le mécanisme par lequel la cortisone freine le développement, plusieurs auteurs ont étudié son action sur le squelette, BAKER (1948-1952), FOLLIS (1951), FRUHMANN et Coll. (1955).

LI et EVANS (1947) sont amenés à considérer l'hormone corticotrope comme un inhibiteur spécifique de la croissance. Plusieurs de ses actions métaboliques s'opposent en effet à celles de la somatotrope, DUCOMMUN (1953), BODANSKY et Coll. (1954), HARTMANN (1954). A la suite de ces observations certains auteurs, notamment SELVE (1951-1955), considèrent la S.T.H. comme l'antagoniste physiologique de l'A.C.T.H. et de la Cortisone. Nous reviendrons sur cette con-

ception à propos de nos expériences sur le rat nouveau-né et sur le rat impubère traités simultanément par la cortisone et l'hormone somatotrope.

Si dès 1950 il était démontré que la cortisone inhibe la croissance squelettique, viscérale et locale du rat (BAKER et WITHAKER 1949, LI et EVANS 1947-1951), son influence sur le développement embryonnaire et les premiers stades de la croissance post-natale n'a été examinée qu'à partir de 1951.

En injectant 12,5 mg de cortisone à la rate gestante COURRIER, COLONGE et BACLESSE (1951) observent des troubles de la gestation. Celle-ci évolue dans la majorité des cas jusqu'à son terme mais la mise bas est difficile et la taille des nouveau-nés réduite. Les auteurs constatent aussi chez ces jeunes ratons une atrophie de la surrénale et un défaut de différenciation des zones corticales.

DOMM et LEROY (1951), avec des doses plus faibles (3 mg de cortisone par jour), constatent un amaigrissement des mères, et une évolution normale de la gestation. Les nouveau-nés sont élevés par leurs mères, aucun ne meurt mais leur croissance est retardée. Avec des doses plus fortes de cortisone (5 mg injectés à partir du 10^e, 16^e et 18^e jour de la gestation) les auteurs signalent une forte inhibition du développement chez les fœtus du premier groupe. DAVIS et COLL. (1954) n'observent pas de modifications significatives.

Aux précédentes constatations s'opposent celles d'EVANS et CLINGEN (1953). En effet, avec des doses très faibles de cortisone, 25 à 50 mg par kilo d'animal, injectées du 12^e au 20^e jour de la gestation, les auteurs obtiennent des embryons dont le poids est supérieur à celui des témoins.

MEUNIER et MAYER (1955) se sont placés dans des conditions différentes : ils injectent 10 mg de cortisone dès le premier jour de la gestation et constatent alors que la majorité des rates avortent. GUNBERG (1956) observe également un fort pourcentage d'avortements chez des rates traitées pendant le premier tiers de la gestation à la dose de 10, 15 et 20 mg de cortisone et une réduction de la taille des fœtus lorsque la cortisone ou l'hydrocortisone est administrée pendant le deuxième ou le troisième tiers de la gestation. Sur 321 fœtus examinés, l'auteur signale une seule anomalie, sans cependant donner de détails sur sa nature.

Plusieurs auteurs (JOST 1951, LEROY 1951-1952, EVANS et CLINGEN 1953, JOST, JACQUOT et COHEN 1955, YAKAITIS 1956) ont également injecté la cortisone directement à des fœtus âgés de 15 à 18 jours. Avec des doses variant de 250 à 3.000 µg, les auteurs constatent un ralentissement de la croissance et une atrophie de la surrénale. Chez des fœtus traités à l'âge de 15 à 16 jours JOST (1951) a observé des anomalies des extrémités et des fissures palatines comparables à celles décrites par FRASER chez les souris. Il est intéressant de signaler à ce propos la résistance étonnante du fœtus à la cortisone. JOST (1956 bis) a constaté que des fœtus pesant environ 500 mg sont capables de supporter 3 mg de cortisone tout en continuant leur développement.

Cette remarquable résistance du fœtus contraste avec l'extrême sensibilité du nouveau-né qui a été signalée par LEROY (1952) et sur laquelle nous reviendrons lors de la description de nos expériences.

Les raisons de cette grande tolérance du fœtus à l'égard de la cortisone ne sont pas claires. LEROY pense que la cortisone injectée aux embryons n'a qu'une action temporaire en raison de sa rapide diffusion dans l'organisme maternel.

Nous voyons ainsi que l'administration de cortisone aux fœtus est relativement bien supportée et ne modifie pas semble-t-il leur développement. Au contraire l'injection de cette hormone à la mère paraît avoir des répercussions plus défavorables sur le développement fœtal. Mais l'évolution des ratons issus de mères traitées pendant la gestation, par contre, ne semble pas avoir été envisagée avant notre communication de 1953. Aussi ce problème a-t-il retenu notre attention et c'est à lui que nous consacrerons nos prochains chapitres.



Il nous faut dire auparavant quelques mots des intéressants travaux qui traitent de l'influence de la cortisone sur la gestation et le développement embryonnaire chez d'autres espèces, notamment le poussin, la souris, le lapin, le singe et l'espèce humaine. Ces recherches ont montré que la sensibilité à la cortisone est très variable selon l'espèce envisagée. Tantôt, chez le singe et la femme par exemple, la cortisone est bien supportée, tantôt elle s'oppose à la gestation ou perturbe le développement fœtal au point de provoquer des malformations : c'est le cas de la souris et du lapin.

Dès 1951, KARNOFSKY a constaté que le développement embryonnaire du poulet est fortement inhibé par la cortisone. Ces observations ont été confirmées par EVANS (1953) et l'action inhibitrice de la cortisone semble actuellement bien établie. Avec de faibles doses de cortisone, SAMES et LEATHAM (1951-1952) constatent que l'inhibition du développement embryonnaire du poulet n'est pas plus forte qu'avec la D.O.C.A.

Parmi les recherches effectuées sur la souris gestante nous ne citerons que celles de GLAUBACH, ANTOPOL et GRAFF (1951) qui ont révélé la très grande sensibilité à la cortisone de cette espèce et les expériences de FRASER et Coll. (1951-1953) sur l'action tératogène de la cortisone.

Les premiers auteurs constatent que lorsque l'on injecte quotidiennement 2,5 mg de cortisone pendant les 8 jours qui précèdent la mise bas, tous les embryons meurent *in utero*. Si le traitement est fait plus tardivement, pendant les 3 à 5 derniers jours de la gestation, le développement fœtal se poursuit mais les nouveau-nés sont fragiles et meurent 2 à 5 jours après la naissance. De plus GLAUBACH et COLL signalent que les mères traitées après la mise bas sont incapables d'élever leur progéniture en raison de l'atteinte de leurs glandes mammaires.

En administrant des doses variées de cortisone ou de composé F, FRASER a observé des anomalies et plus particulièrement des fentes du palais.

Le lapin est également très sensible à la cortisone. COURRIER et COLLONGE (1951) avec des doses de 25 mg administrées entre le 10^e et le 23^e jour de la gestation, observent des avortements, des résorptions ou d'importantes réductions de taille des rares fœtus survivants. DE COSTA et ABELMAN (1952) confirment ces observations et signalent que la cortisone à la dose de 15 mg est particulièrement nocive au cours des derniers jours de la gestation. Avec des doses plus fortes 25 à 30 mg de cortisone, FAINSTAT (1954) observe, sur 37 fœtus examinés, 17 fentes du palais.

En clinique humaine il est difficile de se faire une opinion sur l'action exacte de la cortisone chez la femme enceinte en raison des conditions particulières qui ont motivé l'emploi thérapeutique de cette hormone ; la majorité des auteurs cependant conclut à son innocuité. C'est le cas de DE COSTA et ABELMAN (1952), BRET (1955) et VARANGOT (1955). Toutefois MARGULIS (1953) se référant à une statistique portant sur 28 femmes enceintes traitées par l'A.C.T.H. ou la cortisone, estime que l'emploi de ces hormones est dangereux surtout pendant le premier trimestre de la grossesse.

Sphère génitale.

Le deuxième problème que nous examinerons dans ce travail a trait à l'influence de la cortisone sur la physiologie sexuelle. Cette question a retenu l'attention de nombreux biologistes et a reçu des interprétations souvent contradictoires. COURRIER, BACLESSE et MARCOIS (1953) ont analysé les corrélations surrénalo-gonadiques dans leur importante monographie et exposé les résultats obtenus chez différentes espèces par l'administration de cortisone ou d'A.C.T.H. Aussi ne rappellerons nous ici que quelques résultats qui ont conduit à attribuer à la cortisone tour à tour des propriétés antiœstrogènes, progestéroniques et antiprogestéroniques.

APPAREIL GÉNITAL FEMELLE.

Des observations effectuées sur la rate et le singe il semble ressortir que la cortisone exercerait une faible action antiœstrogène. TALALAY et Coll. (1952) décèlent cette action sur l'utérus de la rate, tandis qu'ALLOITEAU (1953) observe une perturbation du cycle œstral chez le même animal. L'action antiœstrogène paraît cependant faible car la cortisone s'avère incapable de s'opposer à la kératinisation vaginale de la rate castrée traitée par les œstrogènes. Pour MOSZKOWSKA (1953) la cortisone ne s'oppose pas aux œstrogènes mais augmente l'effet mucifiant de la testostérone.

La cortisone interrompt également chez la rate le rut permanent consécutif à des lésions hypothalamiques (ALLOITEAU et COURVOISIER 1953) et empêche l'apparition des manifestations morphologiques de l'œstrus provoquées par l'accouchement et l'ablation des cornes utérines gravides (MEUNIER, DULUC et MAYER 1955).

Chez la guenon l'antagonisme de la cortisone à l'égard des œstrogènes se manifeste par l'inhibition du gonflement de la peau sexuelle (COURRIER et Coll. 1952).

Les relations entre la cortisone et la progestérone sont aussi diversement appréciées. Tandis que COURRIER et MAROIS (1952) déniaient à celle-là toute action progestative, HISAW et VELARDO (1951) trouvent que la cortisone, de même que l'A.C.T.H., s'oppose à l'effet de la progestérone sur l'utérus du rat et empêche la réalisation du déciduome traumatique. Mais COMBESCOT et MAROIS (1952) observent que la cortisone n'empêche pas l'action de la progestérone sur la dentelle endométriale de la lapine, ni le développement du déciduome traumatique chez le cobaye. Récemment HISAW et VELARDO (1955) ont étendu leurs observations mais en employant l'A.C.T.H. à la place de la Cortisone. En expérimentant sur la rate castrée et surrénalectomisée ils constatent que l'efficacité de la progestérone est augmentée en l'absence de la surrénale. Les auteurs pensent que l'A.C.T.H., à l'état normal, s'oppose à la progestérone en augmentant les sécrétions cortico-surrénales. BLIVASS et Coll. (1954) observent chez des rates de 3 semaines, traitées pendant 2 à 4 semaines par 1 mg de cortisone, une forte augmentation pondérale des ovaires et de l'utérus contrastant avec l'amaigrissement général des animaux. Le développement accru du tractus génital serait dû à une hypersécrétion gonadotrope de l'hypophyse qui résulterait elle-même du blocage de la sécrétion corticotrope.

Signalons aussi que HERTZ et TULLNER (1956), en prenant l'endomètre de la lapine pour critère, ont décelé une forte activité progestative pour plusieurs dérivés halogènes de la cortisone.

APPAREIL GÉNITAL MÂLE.

Les premières recherches sur les relations de la surrénale avec le tractus génital mâle ont été effectuées à l'aide de préparations hypophysaires. Elles ont abouti à des résultats contradictoires.

En injectant des extraits antéhypophysaires bruts, riches en *hormone corticotrope*, DAVIDSON et MOON (1936) ont observé une stimulation du tractus génital chez le rat castré et chez le rat impubère. LI et EVANS (1947), qui expérimentent également sur le rat impubère et sur le rat castré, ainsi que sur des rats hypophysectomisés, signalent que des doses quotidiennes de 1 à 4 mg d'A.C.T.H. purifiée sont incapables de s'opposer à l'atrophie du tractus génital du castrat ou de l'animal hypophysectomisé. Chez le rat intact BAKER et Coll. (1950) constatent une action inhibitrice de l'A.C.T.H. sur le testicule et le tractus génital. Chez 80 % des animaux traités ils notent une faible

diminution pondérale du testicule, une involution des cellules de LEYDIC et une atrophie plus ou moins marquée de la vésicule séminale avec réduction de la hauteur épithéliale.

Signalons aussi le travail de BRIMBLECOMBE et Coll. (1954) qui observent sous l'effet d'un traitement corticotrope une maturation folliculaire accélérée chez la rate impubère et un développement prématuré du testicule et des annexes génitales chez le rat mâle. Ces résultats sont toutefois d'une interprétation délicate car le pouvoir gonado-stimulant de la préparation employée par les auteurs n'est pas proportionnel à son activité corticotrope. La possibilité de l'intervention d'un contaminant gonadotrope ne peut pas être exclue.

Les résultats obtenus avec la *cortisone* ne sont guère plus homogènes. Tandis que pour ANTOPOL (1950) la cortisone inhiberait la spermatogenèse, LEROY et DOMM (1952) constatent au contraire une action protectrice de la cortisone se manifestant par le maintien de la spermatogenèse chez le rat hypophysectomisé. Cette action qui rappelle celle de la testostérone sur le rat hypophysectomisé paraît surprenante car à beaucoup de points de vue la testostérone et la cortisone ont des effets opposés. La cortisone stimulerait également le testicule du rat intact et celui du HAMSTER. Elle exercerait une importante activation sur la spermatogenèse du jeune coquelet (LEROY 1951-1952). L'opinion de LEROY sur l'effet gonado-stimulant de la cortisone est partagée par GAUNT et Coll. (1952).

Des effets androgènes très nets de la cortisone ont également été décrits chez le campagnol par DELOST (1954).

Par contre COURRIER et MAROIS (1952) estiment que la cortisone est dépourvue d'action androgène sur le tractus génital du rat.

SOULAIRAC (1955), en prenant pour critère de l'activité androgène la hauteur de l'épithélium du canal déférent et son activité phosphatase, observe des signes régressifs et conclut à l'action nocive de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur le tractus génital mâle.

Mais si certaines observations comme celles qui viennent d'être citées conduisent à attribuer une action sexuelle aux hormones corticales ou à l'A.C.T.H. d'autres résultats font douter de la fonction sexuelle de la surrénale. Ainsi les travaux de JOST (1947-1955) sur le lapin et le rat et ceux de KITCHELL et Coll. (1952) sur le rat, en montrant que la surrénale fœtale est incapable de suppléer aux fonctions du testicule embryonnaire, infirment l'opinion longtemps soutenue, selon laquelle la cortico-surrénale aurait une fonction sexuelle.

MATÉRIEL ET TECHNIQUE.

Au cours de toutes nos expériences nous avons utilisé des suspensions d'acétate de cortisone qui furent injectées par voie sous-cutanée. Dans la majorité des cas cette hormone a été administrée à la dose quotidienne de 20 mg du 6^e au 16^e jour de la gestation.

En effet, dans des expériences préliminaires nous avons déterminé les conditions optima permettant d'obtenir des résultats constants. Ces essais

comportaient l'injection des doses suivantes : 5, 7,5, 10, 12,5 et 20 mg de cortisone à partir des 6^e, 8^e, 9^e, 10^e et 12^e jours de la gestation jusqu'au 16^e jour.

Avec des doses inférieures à 12,5 mg nous avons observé de grosses différences individuelles : dans un même groupe le poids des fœtus est variable d'une mère à l'autre. Par exemple les embryons de certaines mères traitées avec des doses de 7,5 mg présentent parfois une diminution pondérale plus forte que ceux issus de mères traitées pendant la même durée par 12,5 mg. Ce sont les résultats de ces expériences qui nous ont conduit à adopter comme dose habituelle 20 mg de cortisone. Une exception toutefois a été faite pour une série d'animaux qui ne reçurent que 10 mg : cette expérience avait pour but de voir si l'action inhibitrice de la cortisone sur la croissance post-natale était susceptible d'être empêchée par l'adjonction de vitamine B₁₂.

Nous avons utilisé des rates primipares de souches Wistar et pie, provenant d'élevages faits au laboratoire. Leur poids moyen était d'environ 170-200 g.

L'accouplement et l'évolution de la gestation ont été suivis par des frottis vaginaux quotidiens. Pour un certain nombre d'animaux des laparotomies exploratrices de vérification ont été faites. Certaines rates ont été sacrifiées au 20^e jour de la gestation (le jour qui suit l'accouplement nocturne étant considéré comme premier jour de la gestation) en vue de l'examen pondéral et histologique des fœtus ; pour d'autres rates on a attendu la mise bas et suivi l'évolution des nouveau-nés.

Durant la gestation, les mères ont été pesées et les urines recueillies dans des cages à métabolisme pour détecter le glucose par la liqueur de Fehling.

Les organes ont été fixés dans les fixateurs courants : liquide de Bouin, formol à 15 %, liquide de Rosmann pour le foie et les placentas, liquide de Helly pour l'hypophyse. Une surrénale fut coupée à la congélation et les coupes colorées par le soudan noir, la deuxième surrénale et les autres pièces ont été colorées soit par l'hématéine-éosine soit selon la méthode de Masson. Quelques fœtus fixés in toto ont été coupés en série.

Comme il nous a été impossible de recueillir sur la mère une quantité suffisante de lait pour effectuer le dosage des lipides et des protéines nous avons prélevé le lait dans l'estomac des jeunes rats. Nous l'avons desséché sous vide ou lyophilisé.

Les lipides totaux ont été extraits au Soxhlet pendant 6 heures par l'éther sulfurique anhydre. Après évaporation de l'éther le lait a été abandonné à froid sous vide, jusqu'à poids constant.

L'azote total a été déterminé à partir du résidu du Soxhlet par la méthode classique de KJELDAHL (Attaque par l'acide sulfurique à chaud en présence de catalyseur au sélénium).

Les doses des différentes substances essayées en vue de corriger les troubles induits par la cortisone (téstostérone — désoxycorticostérone — vitamine B₁₂, méthionine — thiamine — Na Cl, hormone somatotrope) seront indiquées pour chaque expérience de même que les doses de cortisone employées au cours des traitements effectués sur le rat nouveau-né ou sur le rat impubère de 20 jours.

L'hyperprotéose alimentaire a été réalisée en instituant le régime employée par ASCHKENASY — LELU et COLL (1953), mais en modifiant la proportion de caséine. Nous avons nourri nos rates avec une gelée dont les proportions sont données ci-après et contenant 40 % de protéines au lieu de 18 %.

Composition de la gelée : pour un kilogramme.

Dextrine 200 g — Saccharose 293 g — Huile d'arachide 50 g — Mélange

salin de Terroine 57 g — Caséine purifiée, dégraissée et dévitaminée 400 g — Vitamines : + 1 dragée de Bécozyme contenant thiamine, riboflavine, nicotinamide, pyridoxine ac. pantothénique + nicotinamide 150 mg + Pyridoxine 10 mg + Acide folique 0,5 mg + d-Biotine 0,2 mg + Inositol 0,6 g + Chlorhydrate de choline 5 g + Acide ascorbique 0,25 g + Vitamine A, vitamine B = 15 gouttes vitadone faible + Vitamine K synthétique 10 mg + Vitamine E 10 mg + vitamine B₁₂ 50 gamma — Eau 500 g.

Les vitamines sont ajoutées après refroidissement du mélange qui a été chauffé.

Quant à l'hormone corticotrope, elle a été également injectée par voie sous-cutanée dans les mêmes conditions que la cortisone en tenant compte pour les doses des « équivalences thérapeutiques » selon lesquelles une unité internationale d'ACTH équivaldrait à 2,5 mg de cortisone.

PREMIERE PARTIE.

ACTION DE LA CORTISONE SUR LA GESTATION ET LA CROISSANCE POST-NATALE.

CHAPITRE PREMIER.

INJECTION D'ACÉTATE DE CORTISONE A LA RATE GRAVIDE DU 6^e AU 16^e JOUR DE LA GESTATION.

Dans ce chapitre nous examinerons l'influence de la cortisone sur l'évolution de la gestation et sur la croissance embryonnaire, et décrirons l'aspect histologique des glandes endocrines des mères et des fœtus.

I. — Gestation et développement fœtal.

L'évolution de la gestation est apparemment normale bien que l'augmentation pondérale des rates traitées soit en moyenne de 10 à 15 % inférieure à celle des rates témoins. L'analyse des urines faite entre le 10^e et le 16^e jour de la gestation n'a pas décelé de glucose. Nous avons noté peu d'avortement mais à l'autopsie on trouve souvent à côté de fœtus vivants des nodules de résorption.

Examinons les résultats obtenus pendant la gestation puis à la naissance.

1. — RÉSULTATS OBTENUS EN PRÉLEVANT LES FŒTUS AU 20^e JOUR DE LA GESTATION.

En vue de faire une étude pondérale et macroscopique des embryons, un certain nombre de rates ont été sacrifiées au 20^e jour de la gestation : les embryons ont été prélevés de même que les organes des mères pour l'examen histologique. Pour d'autres rates on a attendu la mise bas.

Le tableau I résume les résultats de deux expériences.

A 20 jours, les embryons ont une apparence normale mais ils sont légèrement moins gros que les témoins : la diminution pondérale est respectivement de 11 et 13 % par rapport aux embryons témoins

TABLEAU I.

Cortisone			Témoin		
Nombre d'embryons vivants	Nodules de résorption	Poids moyen de chaque portée	Nombre d'embryons vivants	Nodules de résorption	Poids moyen de chaque portée
Mars					
9	2	1,96 g	2	0	2,99 g
4	4	2,17 g	11	0	2,28 g
9	0	2,16 g	3	0	2,26 g
3	6	2,60 g	10	0	2,26 g
9	0	2,02 g	10	0	2,44 g
34	12	2,18 g	36	0	2,44 g
Novembre					
10	0	1,80 g	8	0	2,40 g
3	3	1,90 g	10	0	2,00 g
8	0	2,00 g			
21	3	1,90 g	18	0	2,20 g

prélevés dans les mêmes conditions. Parmi ces fœtus, aucun n'a présenté d'anomalies.

2. — RÉSULTATS A LA MISE BAS.

Les rates pour lesquelles nous avons attendu la mise bas, qui est, comme nous l'indiquerons plus loin fréquemment retardée, sont divisées en deux lots, les unes sont sacrifiées immédiatement après la parturition, d'autres élèvent leur progéniture.

La mise bas se trouve dans un certain nombre de cas perturbée : elle est parfois difficile surtout lorsqu'elle ne s'effectue pas à la date normale (22^e jour en général dans notre élevage). Très souvent lorsque les naissances sont retardées, les embryons sont mort nés ou meurent dans les deux heures qui suivent. Le tableau II indique dans quel pourcentage la mise bas a lieu normalement.

TABLEAU II.

Saisons	Nombre de femelles	Avortement	Mise bas au 22 ^e jour	Mise bas au 24 ^e jour
Mars	5	0	3	2
Mai	4	0	3	1
Juillet	4	0	1	3
Mai	9	1	7	1
Décembre	3	0	3	0
Total	25	1	17	7

TABLEAU III.

Résultats obtenus chez des rates traitées : mise bas normale.

Saison	Nombre de mères	Nombre d'embryons	Poids moyen des embryons
Mars	3	11	3,91 g
		6	4,75 g
		7	4,64 g
Juin	3	10	4,26 g
		8	4,79 g
		11	4,48 g
Juillet	1	12	4,07 g
Décembre	3	2	4,60 g
		9	4,27 g
		8	4,28 g
Total	10	84	4,40 g

TABLEAU IV.

Résultats obtenus après césariennes faites chez les rates traitées.

Saison	Nombre de mères	Nombre d'embryons	Poids moyen des embryons
Juillet	3	8	3,77 g
		9	2,86 g
		7	4,58 g
Avril	7	3	3,72 g
		3	5,50 g
		3	3,86 g
		4	5,20 g
		3	4,40 g
		+ 1 mort + 2 résorp. nodules nodules	
Mai	3	7	4,65 g
		4 + nodules	4,78 g
		7	4,34 g
Décembre	3	11	4,20 g
		7 nodules	3,40 g
Total	16	79	4,25 g

On voit que dans 28 % des cas la mise bas se trouve modifiée, aussi pour quelques expériences avons nous effectué des prélèvements par césarienne à la date présumée normale. Dans certains cas nous avons essayé de faire adopter les petits par des rates témoins pour les faire élever. Lors des prélèvements par césarienne on constate chez plusieurs rates des nodules de résorption de fœtus morts à des stades plus ou moins avancés de leur développement.

Les tableaux 3 et 4 indiquent les poids moyens des embryons issus de mères traitées (3 après une mise bas normale, au 22^e jour, 4 après césarienne faite à la date présumée de la mise bas) et le tableau 5 celui d'embryons nés de mères témoins.

TABLEAU V.
Résultats obtenus chez des rates témoins.

Saison	Nombre de mères	Nombre d'embryons	Poids moyen des embryons
Mars	4	10	4,50 g
		10	5,04 g
		5	4,55 g
		8	5,28 g
Mai	3	9	4,30 g
		11	4,77 g
		6	5,01 g
Juillet	3	9	5,00 g
		7	5,03 g
		7	4,83 g
Décembre	3	10	4,90 g
		11	4,50 g
		4	4,30 g
Total	13	107	4,77 g

Que la naissance se fasse spontanément ou que l'on pratique des césariennes, le poids des embryons est sensiblement le même — 4,40 g et 4,25 g — La moyenne des poids des embryons issus de mères traitées est inférieure de 8 % environ à celle des témoins.

II. — Analyse histologique des glandes endocrines.

Examinons d'abord les glandes endocrines des mères. Nous grouperons en un seul exposé l'analyse faite sur des femelles sacrifiées au 20^e et au 22^e jour de la gestation car les aspects morphologiques sont très voisins. L'étude histologique porte, pour les rates traitées, sur 6 femelles tuées au 20^e jour de la gestation et sur 7 femelles à la mise bas et pour les témoins sur 4 rates tuées à 20 jours et 5 rates sacrifiées à la mise bas. Les moyennes pondérales ont été faites sur 10 animaux.

1. — GLANDES ENDOCRINES DE LA MÈRE.

Ce sont la cortico-surrénale et l'ovaire qui présentent les modifications les plus nettes.

Surrénale. La glande des femelles témoins subit une légère hypertrophie, fait bien connu.

À l'examen microscopique on constate une diminution des lipides dans la fasciculée et la réticulée.

Chez les animaux *traités* par la cortisone on observe des signes d'hypoactivité qui se traduisent par une diminution pondérale de 46 % au 20^e jour et de 38 % au 22^e jour de la gestation par rapport aux surrénales de femelles gravides prélevées dans les mêmes conditions.

Du point de vue microscopique l'atrophie du cortex intéresse exclusivement la fasciculée et la réticulée, la glomérulée par contre est plus épaisse que normalement. Elle est très soudanophile, bourrée de grosses gouttelettes. Entre cette zone et la fasciculée existe une large bande soudanophobe. Les enclaves soudanophiles de la fasciculée et de la réticulée apparaissent surtout sous forme de grosses gouttelettes.

L'hypoactivité fonctionnelle de ces glandes ne fait aucun doute car leur aspect rappelle de très près celui que l'on observe 10 à 12 jours après l'hypophysectomie.

Cet aspect persiste encore pendant les 8 jours qui suivent la mise bas. Le retour à l'état normal ne se fait que très lentement. Sur 5 rates qui n'avaient pas allaité et qui furent sacrifiées 2 à 3 semaines après la mise bas, l'atrophie corticale n'était pas entièrement réparée et une étroite zone soudanaphobe persistait encore. Il nous semble que la cortisone inhibe d'une façon beaucoup plus durable la surrénale de la femelle gestante que celle de la femelle non gestante.

Ovaire. La principale différence entre l'ovaire des animaux traités et des témoins réside dans l'aspect plus floride des corps jaunes chez les premiers : (Planche VII figures 1 et 2, voir p. 77) les cellules lutéiniques paraissent plus grosses chez les traitées (Planche VII fig. 4 et 5). En réalité cette impression n'est pas due à une augmentation de la taille cellulaire mais à une très forte charge d'enclaves lipidiques. Sur les coupes la majorité des cellules sont claires ou revêtent un aspect spongiocytaire caractéristique. La morphologie de ces corps jaunes rappelle de près celle que l'on observe après administration de prolactine.

Tout se passe comme si sous l'effet de la cortisone l'hypophyse de la femelle gestante sécrétait des quantités accrues de prolactine. Cette hypothèse serait corroborée par deux faits : la tendance à la prolongation de la gestation et le développement prématuré de la glande mammaire sur lequel nous reviendrons dans le chapitre consacré aux relations entre la cortisone et le développement mammaire.

Thyroïde. Les résultats contradictoires rapportés par les auteurs à propos de l'influence de la cortisone sur la thyroïde nous avaient incité (MERCIER-PAROT et coll, 1953) à faire une étude systématique de cette glande.

On sait qu'à la suite des observations de MONEY et coll. (1951) on admit que la cortisone diminue la fixation de l'iode radio-actif. Les travaux morphologiques donnèrent des résultats divergents et conduisirent à attribuer à la cortisone une action inhibitrice sur l'activité thyroïdienne, PERRY (1951), BASTENIE et coll. (1952), CHEYMOL et coll. (1952-1953) ou au contraire stimulante LEROY (1951-1952), HALMI (1952).

Dans un travail antérieur (1953) nous avons mesuré la hauteur de l'épithélium glandulaire de la thyroïde chez des rats non gravides, traités par la cortisone. Ces mesures (tableau 6) montrent que la cortisone ne modifie pas d'une façon significative la structure de la thyroïde. Aussi avons nous conclu à l'absence d'action spécifique de la cortisone.

TABLEAU VI.

	Sexe	Dose quotidienne	Durée du traitement	Variations de la hauteur moyenne de l'épithélium par rapport aux témoins	
				P ‰	I ‰
1 ^{re} expérience	♀	5	12 j.	— 15	— 8
	♂	5	12 j.	— 39	— 24
2 ^e expérience	♂	5	7 j.	0	0
3 ^e expérience	♂	5	6 j.	+ 4	— 22
	♀	5	12 j.	— 3	0
4 ^e expérience	♂	5	12 j.	+ 7	— 2
	♀	5	12 j.	— 2	+ 3

P = Vésicules périphériques.

I = Vésicules centrales.

Dans chaque groupe trois thyroïdes différentes ont été mesurées : pour chaque glande nous avons examiné 10 vésicules du pourtour de la glande et 10 vésicules de l'intérieur. Ces vésicules sont prises au hasard, en ayant soin de choisir seulement celles coupées transversalement. Dans chaque vésicule, 3 cellules à limites cellulaires bien nettes ont été mesurées. Pour chaque glande on obtient ainsi la hauteur moyenne des cellules des acini du pourtour et celle des acini internes.

Les mesures sont en accord avec les données histologiques : la taille des vésicules, l'abondance des vacuoles de résorption, l'aspect de la colloïde et la vascularisation.

D'autre part des expériences effectuées sur le rat hypophysectomisé également traité par la cortisone ne nous ont pas révélé de modifications de l'épithélium glandulaire.

Nos conclusions ont été récemment confirmées par TRABERT et BETZ (1955), CLOSON et coll. (1955) et BROWN et coll. (1955). Le dernier

auteur tout en constatant que des doses quotidiennes de 10 mg de cortisone ralentissent à la fois la vitesse de captation et d'élimination de l'iode radio-actif ne note aucune modification de la structure morphologique de la glande.

Nous n'avons pas trouvé d'observations concernant la femelle gestante. Chez nos animaux nous n'avons pas constaté de différences entre l'aspect de la thyroïde des témoins et des traitées. Chez les deux catégories d'animaux, la glande présente le même aspect d'activité fonctionnelle, aussi nous a-t-il paru superflu d'entreprendre à nouveau un travail biométrique puisque l'étude faite sur la femelle non gestante nous avait déjà révélé l'absence de spécificité d'action de la cortisone sur la thyroïde.

Hypophyse. De même que pour la thyroïde nous n'avons pas pu déceler de modifications significatives du lobe antérieur de l'hypophyse, alors que chez la rate non gestante la cortisone provoque une légère hypertrophie des cellules basophiles (TUCHMANN-DUPLESSIS 1951).

Pancréas. On a souvent décrit des remaniements des îlots de LANGERHANS chez le rat et le lapin traités par la cortisone. BAKER (1952) observe chez le rat une hypertrophie avec dégranulation des cellules bêta et une diminution des cellules alpha. La majorité des îlots endocrines seraient hypertrophiés. Chez le lapin, LAZARUS et coll. (1955) notent une prolifération des petits îlots endocrines et une forte activité mitotique des cellules bêta, souvent dégranulées. Ces modifications représenteraient une réponse du pancréas à l'hyperglycémie. VERNE et HEBERT (1954) ont par ailleurs attiré l'attention sur les relations qui existent entre l'aspect cytologique de la cortico-surrénale et les îlots de LANGERHANS, notamment les cellules alpha, élaboreuses de glucagon qui seraient contrôlées par la fasciculée. De nombreux auteurs attachent d'ailleurs une grande importance aux modifications du métabolisme glucidique observées sous l'effet de la cortisone. Ainsi HOET et BRASSEUR (1954) pensent qu'une des principales causes de la nocivité de la cortisone pendant la gestation réside dans l'action hyperglycémisante de cette hormone.

Les analyses d'urine faites entre les 10^e et 16^e jours de la gestation n'ayant pas révélé de glycosurie, nous avons renoncé à une étude cytologique du pancréas endocrine et nous avons uniquement examiné la taille et le nombre des îlots endocrines en prélevant toujours la région attenante à la rate.

Les différences par rapport aux témoins sont faibles, on note cependant une légère augmentation du nombre des îlots endocrines chez les animaux traités.

2. — GLANDES ENDOCRINES DES DESCENDANTS.

Pour les embryons, seuls la surrénale et le tractus génital ont été examinés. Cette étude porte sur 4 fœtus ♂ et 5 fœtus femelles coupés en série ainsi que sur 6 surrénales et autant de gonades des deux sexes disséquées au moment du prélèvement.

Surrénale. La surrénale des fœtus issus de mères traitées par la cortisone présente une forte atrophie.

Cette atrophie a été observée pour la première fois par COURRIER et coll. (1951) et retrouvée par LEROY (1952) chez le rat et le hamster.

a) *Témoins de 20 jours.*

La surrénale du fœtus du rat est actuellement bien connue grâce aux travaux de JONES (1953), JOSIMOVICH et coll. (1954), COHEN (1955), JOST et coll. (1955), YAKAITIS (1955-1956). Au 20^e jour on distingue déjà la capsule et les trois zones classiques du cortex.

b) *Cortisone à 20 jours.*

La modification la plus frappante est sans conteste l'atrophie de la glande (Planche VIII fig. 5 et 6, voir p. 79).

Le deuxième trait caractéristique de ces glandes réside dans le défaut de leur différenciation et l'abondance des sinusoides très larges dissociant le parenchyme glandulaire. Au sein de ces sinusoides on distingue des petits îlots de cellules hématopoïétiques. Enfin la médullaire n'est pas encore entièrement individualisée et elle apparaît sous forme de plages dissociées par des sinusoides et entourées de cellules corticales.

Ces caractères témoignent d'un retard de différenciation du cortex surrénal. Cette impression se trouve confirmée par l'examen cytologique et histochimique de la glande.

En effet, si l'épaisseur totale du cortex est fortement réduite, les zones externes, capsule et glomérulée, sont plus épaisses que chez les témoins. La capsule (considérée avec la glomérulée comme la zone de prolifération du cortex) comporte 7 à 8 couches au lieu de 4 à 5 et la glomérulée a généralement deux à trois rangées cellulaires supplémentaires par rapport à celle des témoins.

L'épaisseur de la fasciculée par contre est extrêmement réduite ; les cordons parenchymateux sont composés de cellules de petite taille et se trouvent dissociés par des sinusoides très larges. La fasciculée présente de ce fait une disposition moins régulière que normalement et il est généralement impossible de discerner la zone réticulée. Les limites internes de cette zone sont également imprécises car de nombreuses cellules corticales se trouvent intriquées avec la médullaire. Il n'existe pas, comme on l'a parfois prétendu, une zone comparable à la zone X de la souris.

La distribution des enclaves sondanophiles, diffère également de celle des témoins. La zone glomérulaire ne contient que de rares gouttelettes dans sa partie juxta capsulaire et pratiquement pas dans la partie touchant à la fasciculée.

Il apparaît ainsi un anneau sondanophobe entre la glomérulée et la fasciculée. Cette dernière zone par contre paraît contenir plus de lipides que chez les témoins ; cependant ce fait ne peut pas être affirmé en raison de la taille réduite des cellules. Les cellules corticales juxta-médullaires contiennent également des enclaves lipidiques sous forme de fines gouttelettes.

Les caractères morphologiques et histochimiques du cortex surrénal montrent que l'administration de cortisone à la mère ralentit la croissance de la surrénale fœtale et retarde la différenciation des cellules corticales externes en éléments de la fasciculée.

L'aspect de la surrénale des fœtus de 20 jours rappelle par son défaut de différenciation celui décrit par COHEN (1955) chez des fœtus de 21 jours décapités à l'âge de 17 jours.

c) Fœtus de 22 jours.

Le sous développement de la surrénale paraît encore plus accentué chez des fœtus de 22 jours car la glande des témoins présente à ce moment une différenciation zonale presque parfaite avec une mince capsule conjonctive et une épaisse fasciculée.

La répartition des enclaves sondanophiles est sensiblement identique à celle décrite pour les fœtus plus jeunes : très peu de lipides dans la glomérulée, fines gouttelettes abondantes dans la fasciculée. Chez les témoins par contre la charge de lipides dans la glomérulée est plus importante qu'au 20^e jour ce qui accentue davantage la différence entre ces deux catégories de glandes.

Il est donc évident que la cortisone a inhibé l'évolution morphologique de la surrénale bien que le traitement ait été arrêté au 16^e jour de la gestation. Nous devons d'ailleurs constater que cette inhibition est durable et se retrouve encore chez les jeunes rats.

Gonades. La cortisone ne paraît nullement troubler le développement des gonades et du tractus génital.

L'ovaire de même que le testicule présentent chez les fœtus de 20 et 22 jours le même aspect que chez les témoins.

Au niveau de l'ovaire, les ovogonies entourées de cellules folliculaires aplaties présentent une activité mitotique analogue à celle des témoins.

Le testicule est constitué par des tubes séparés par de vastes espaces conjonctifs au niveau desquels on distingue des éléments aplatis et arrondis appartenant à l'interstitiel. Les éléments germinaux sont représentés par des spermatogonies dont beaucoup sont en division. L'activité mitotique des spermatogonies est identique chez les traités et chez les témoins.



L'analyse histologique révèle uniquement une atrophie importante de la cortico-surrénale de la mère et du fœtus. Le développement des gonades est normal.

Nous allons examiner maintenant les conséquences du traitement cortisonique sur le développement post-natal.

CHAPITRE II.

DEVELOPPEMENT POST-NATAL.

L'administration de cortisone, comme nous venons de le voir, modifie relativement peu la gestation ; elle ralentit très modérément le développement embryonnaire et perturbe dans 30 % des cas la mise bas. Cependant les nouveau-nés, normaux en apparence se révèlent extrêmement fragiles. Certains meurent peu de temps après leur naissance. Parmi les autres il faut mettre à part 30 % environ qui sont mutilés ou dévorés par leurs mères au 2^e, 3^e jour. Le reste est normalement adopté et nourri, du moins leur estomac est plein de lait. Mais ils meurent cependant en très grand nombre comme le montre le tableau VII.

TABLEAU VII.

Naissance	2 ^e j	4 ^e j	6 ^e j	8 ^e j	10 ^e j	12 ^e j	14 ^e j	18 ^e j	22 ^e j
11	11	11	9	6	4	4	0		
6	5	5	4	2	1				
7	7	4	0						
10	10	10	10	8	5		1		
11	11	10	10	4					
11	3	3	3	3	3	3	3	3	
8	8	6	6	6	5	4	4	4	3
64			42		18				

Sur 64 petits à la naissance, six seulement dépassent l'âge de 20 jours. A six jours la mortalité est déjà de 34 % et à 10 jours elle

LÉGENDE DE LA PLANCHE I.

Influence sur le développement post-natal,
de la cortisone administrée pendant la gestation.

1. — Rats de 13 jours. A gauche = témoin. A droite = raton sous-développé issu d'une mère traitée par la cortisone pendant la gestation et élevé par elle.

Echanges de mères.

2. — Rats de 52 jours. A gauche : rat né d'une mère traitée par la cortisone pendant la gestation et élevé par une mère témoin. A droite rat issu d'une mère normale et allaité par une mère ayant reçu de la cortisone pendant la gestation.
3. — Rats de 52 jours issus de mères normales et allaités par une rate ayant reçu de la cortisone pendant la gestation. Le retard du développement s'accompagne de troubles de la pousse des poils et d'une alopecie dorsale.

atteint 70 %. Outre la très grande mortalité, la croissance de ces rats est, comme le montre le graphique 1, complètement inhibée.

D'après l'aspect de leur estomac, les jeunes rats têtent semble-t-il normalement, cependant ils revêtent un aspect chétif, leur tégument se décolore et devient jaunâtre (planche 1 fig. 1).

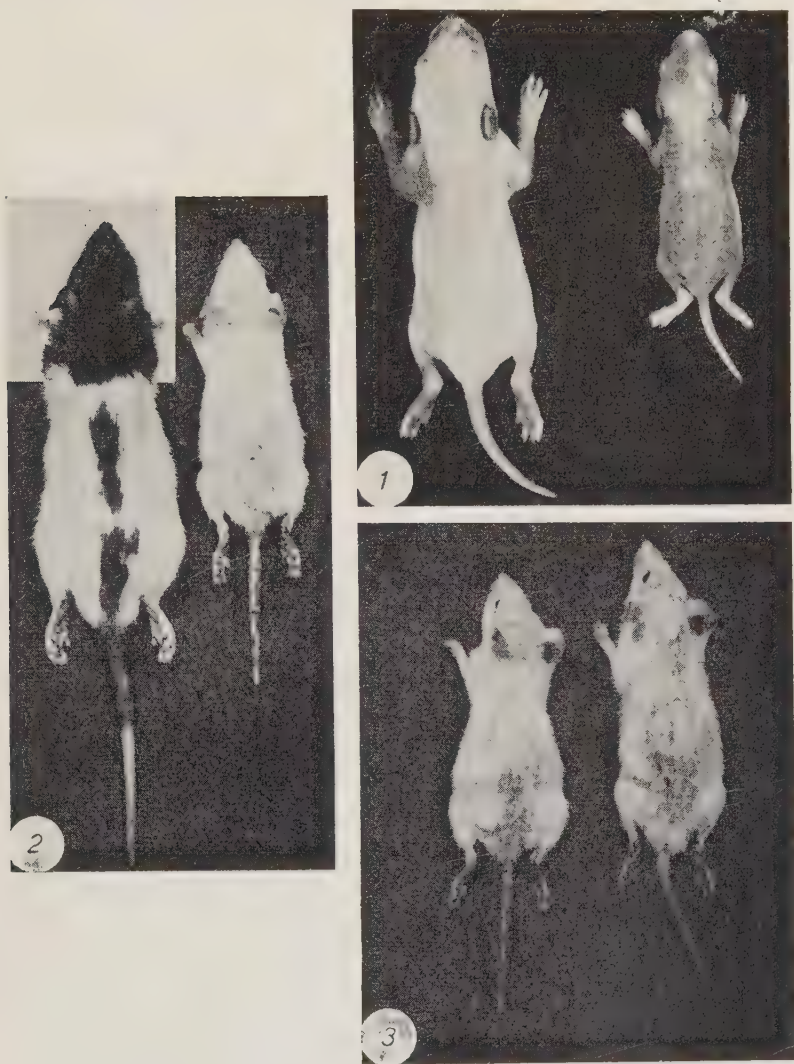


PLANCHE I.

Le poids moyen des ratons issus de mères traitées se trouve à 6 jours être inférieur de 50 % à celui des témoins et, à 10 jours, la différence est de l'ordre de 70 %.

Dans de rares expériences, l'inhibition cortisonique de la croissance a été moins marquée : si un grand nombre de petits disparaissent dans les 15 premiers jours, quelques animaux parviennent malgré

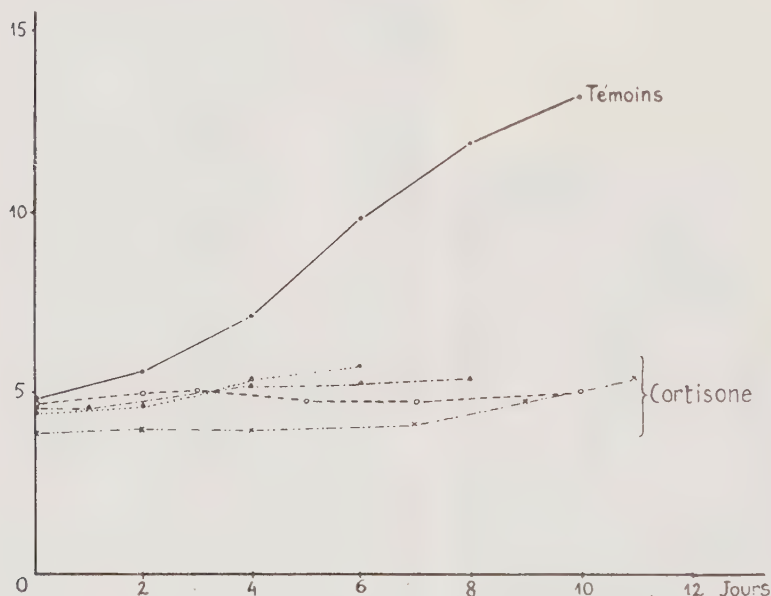


FIG. 1. — Poids moyen de 4 portées de rats issus de mères traitées par 20 mg de cortisone pendant la gestation. Forte inhibition de la croissance observée dans 90 % des expériences.

tout à l'âge de deux mois mais la différence pondérale par rapport aux témoins est importante, (graphique 2) et le développement génital de ces rares survivants est considérablement retardé.

Pendant l'allaitement la surrénale des mères reste atrophique.

Lors d'une seule expérience, nous avons administré à la mère une dose moindre de cortisone, 10 mg, pendant la même période. Dans ce cas la mise bas s'est effectuée normalement, deux rates sur 5 ont dévoré leurs petits dès la naissance, les trois autres ont élevé leur progéniture (graphique 3). Si la descendance d'une mère présente une courbe de croissance sensiblement identique à celle des témoins, pour les deux autres on note une nette différence. Contrairement aux résultats obtenus avec 20 mg de cortisone on ne déplore aucun mort pendant les 2 mois où on a observé ces rats. Mais là encore à l'autopsie, on remarque que les femelles dont la croissance a été retardée ont des

vagins fermés et que leur tractus génital est infantile. Il en est de même pour les mâles dont les vésicules séminales sont pour la plupart atrophiées.

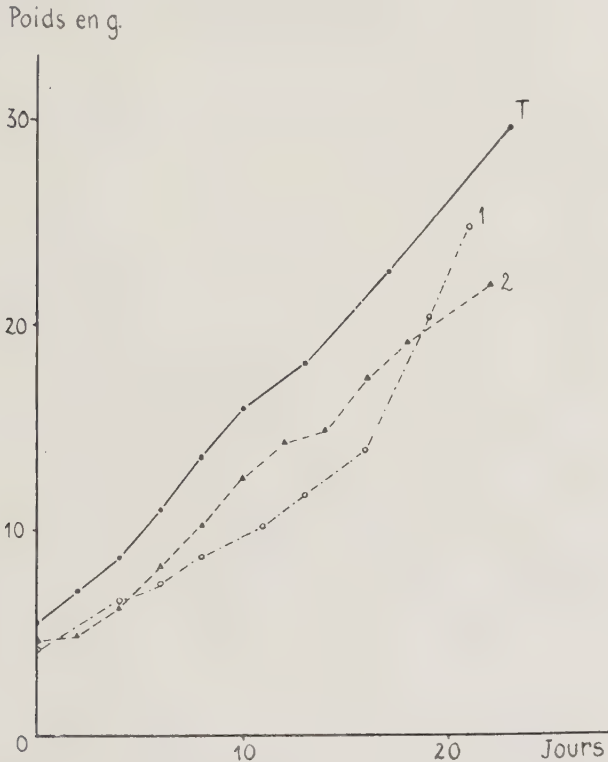


FIG. 2. — Poids moyen de 2 portées de rats issus de mères traitées par 20 mg de cortisone pendant la gestation. Croissance exceptionnellement bonne.

De l'ensemble de ces recherches nous pouvons conclure que dans la majorité des cas la croissance des ratons issus de mères traitées par la cortisone est fortement ou complètement inhibée. Les jeunes rats têtent pendant quelques jours puis meurent rapidement tout en ayant du lait dans l'estomac. Dans de très rares cas, quelques ratons survivent — 2 ou 3 au maximum sur des portées de 8 à 10 — leur croissance est ralentie et on note alors aussi un retard du développement génital. Une dose plus faible de cortisone a donné des résultats moins défavorables mais qui se rapprochent beaucoup des précédents.

Quelles sont les causes de l'inhibition de la croissance post natale et du retard du développement sexuel des rares survivants ? Nous avons tenté de les décèler en examinant les glandes endocrines de

ces jeunes rats ainsi que leur estomac ; étant donné, en effet, que celui-ci était rempli de lait, nous nous sommes demandé si l'arrêt du développement n'était pas lié à des altérations de la muqueuse gastrique. D'autre part, nous exposerons au chapitre III, une autre série d'expériences au cours desquelles nous avons essayé de faire allaiter ces nouveau-nés par des mères non traitées.

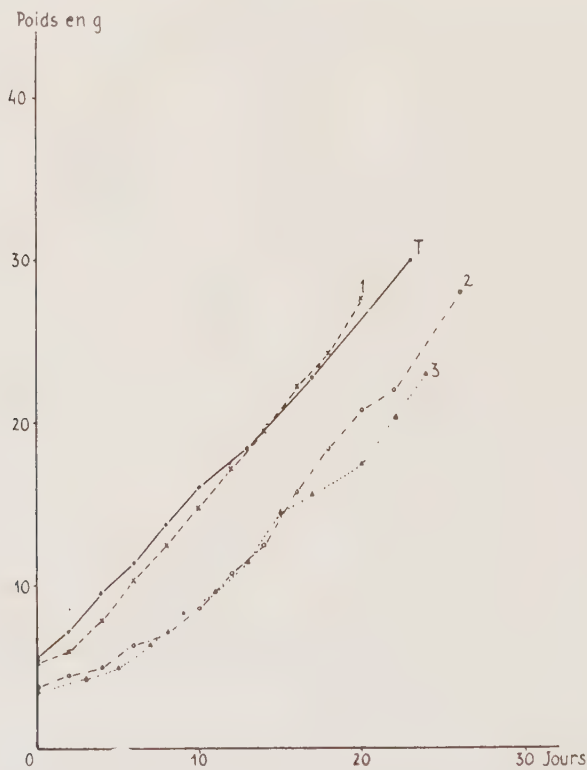


FIG. 3. — Poids moyen de 3 portées de rats issus de mères traitées par 10 mg de cortisone pendant la gestation. Inhibition moyenne de la croissance variable selon les portées.

Analyse histologique des organes des jeunes rats.

Pour les animaux de ce groupe nous avons surtout examiné la surrénale, l'appareil génital et l'estomac. Dix-neuf animaux ont été sacrifiés à différents âges.

Surrénale. — A la naissance et jusqu'au 3^e jour, la surrénale est encore très atrophique. La capsule périphérique est épaisse ainsi que

la glomérulée. L'épaisseur de la fasciculée atteint à peine la moitié de celle des témoins.

La répartition des lipides est sensiblement la même qu'au moment de la parturition. La glomérulée en contient très peu, les cellules de la fasciculée sont pourvues de petites gouttelettes soudanophiles, et entre la glomérulée et la fasciculée on discerne une zone soudanophile.

Entre le 4^e et le 7^e jour la largeur de la fasciculée augmente et au 8^e jour la surrénale n'a que partiellement rattrapé la taille d'une surrénale témoin.

La surrénale des animaux sacrifiés à l'âge de 4 et 8 semaines est normale : mais il faut remarquer que seulement 7 à 8 % des rats atteignent cet âge.

Gonades. — L'appareil génital et les gonades ne présentent chez le nouveau-né et jusqu'au 12^e jour aucune différence par rapport aux témoins. C'est seulement sur les rares animaux qui survivent au delà de 3 semaines que nous avons observé un retard considérable du développement sexuel.

Ce retard se manifeste chez la femelle par l'absence de l'ouverture du vagin et l'atrophie de l'ovaire et de l'utérus. A l'examen, on note pour le vagin une forte atrophie de l'épithélium malpighien avec une kératinisation à peine indiquée. L'utérus revêt un aspect infantile avec un chorion compact et des glandes rudimentaires. L'ovaire, très petit, contient uniquement des follicules mais pas de corps jaunes.

Chez le mâle le sous-développement sexuel se manifeste surtout par le retard de la spermatogénèse. L'évolution des éléments germinaux ne dépasse pas le stade spermatide. La vésicule séminale, qui paraît macroscopiquement plus petite que chez les témoins, est par contre, à l'examen microscopique à peine moins active. L'épithélium glandulaire est cylindrique et la sécrétion est abondante.

Nous avons été étonné de voir que les ratons, issus de mères traitées par 10 mg de cortisone seulement, et qui survécurent tous, présentent sensiblement le même sous développement de leur appareil génital que les rats dont les mères ont reçu une dose double de cortisone. Mais là encore le retard du développement sexuel va de pair avec le ralentissement de la croissance somatique (planche II, fig. 1, 2, 3).

Estomac. — Comme nous l'avons déjà mentionné, le rapide déclin des nouveau-nés nous a incité à examiner leur estomac. En effet chez le jeune rat traité par la cortisone, BAKER (1952) a observé un amincissement de la muqueuse fundique et des altérations régressives des cellules principales et des mucocytes.

Contrairement à l'attente nous n'avons pas observé de modifications significatives ni à la naissance ni au cours des premiers jours de la vie post-natale.

Chez les ratons issus de mères traitées, l'épithélium malpighien est parfois plus mince et la couche granuleuse moins bien indiquée. Simultanément on note la présence de quelques noyaux pycnotiques dans les couches superficielles de l'épithélium malpighien. Cet aspect,

qui s'accompagne aussi parfois d'un amincissement de la kératine superficielle, n'est pas constant. Le revêtement de mucus paraît aussi abondant que chez les témoins et nous n'avons jamais observé ni ulcérations ni modifications de l'activité mitotique.

Aussi ne semble-t-il pas exister de relation causale entre la fragilité des nouveau-nés et ces légères modifications structurales de l'estomac.

*

**

Les nouveau-nés issus de mères traitées par la cortisone, bien que d'apparence normale sont en réalité d'une extrême fragilité. Leur développement est dans la majorité des cas complètement ou fortement inhibé au point que leur survie ne dépasse pas habituellement 12 à 15 jours. Les rares animaux qui atteignent l'âge de 2 mois présentent un retard notable de leur développement sexuel. Les causes de ce retard seront envisagées plus loin, mais il y a lieu de noter que jusqu'au 12^e jour l'appareil génital reste normal.

L'examen de l'estomac ne nous ayant pas révélé de modifications susceptibles d'expliquer cette inhibition nous avons essayé de voir si elle ne provenait pas d'un trouble de l'allaitement.

LÉGENDE DE LA PLANCHE II.

Influence de la cortisone sur les gonades et le tractus génital.

— Ovaire et utérus d'une rate de 2 mois élevée par sa mère qui a été traitée par 10 mg de cortisone pendant la gestation.

1. — Ovaire dépourvu de corps jaunes.

2. — Utérus infantile.

3. — Détail de l'utérus montrant l'aspect compact du chorion et absence presque complète des glandes.

— Echange de mères.

4. — Ovaire d'une rate de 57 jours dont la mère a été traitée par 20 mg de cortisone pendant la gestation mais qui fut élevée par une mère normale — ovaire mature avec corps jaune.

5. — Utérus de cette rate, bien développé avec chorion œdémateux et glandes.

6. — Testicule spermatogène d'un rat de 57 jours issu d'une mère traitée par 20 mg de cortisone pendant la gestation et élevé par une mère normale.

7. — Ovaire d'une rate de 57 jours née d'une mère normale mais élevée par une rate traitée par la cortisone pendant la gestation. Retard du développement et absence de corps jaunes.

8. — Utérus infantile de cette rate.

9. — Testicule aspermatogène d'un rat de 55 jours issu d'une mère normale mais élevé par une mère traitée par la cortisone pendant la gestation.

Grossissements : 1, 4, 7 (× 35)

2 8 (× 120)

3 5 (× 320)

6 9 (× 140)

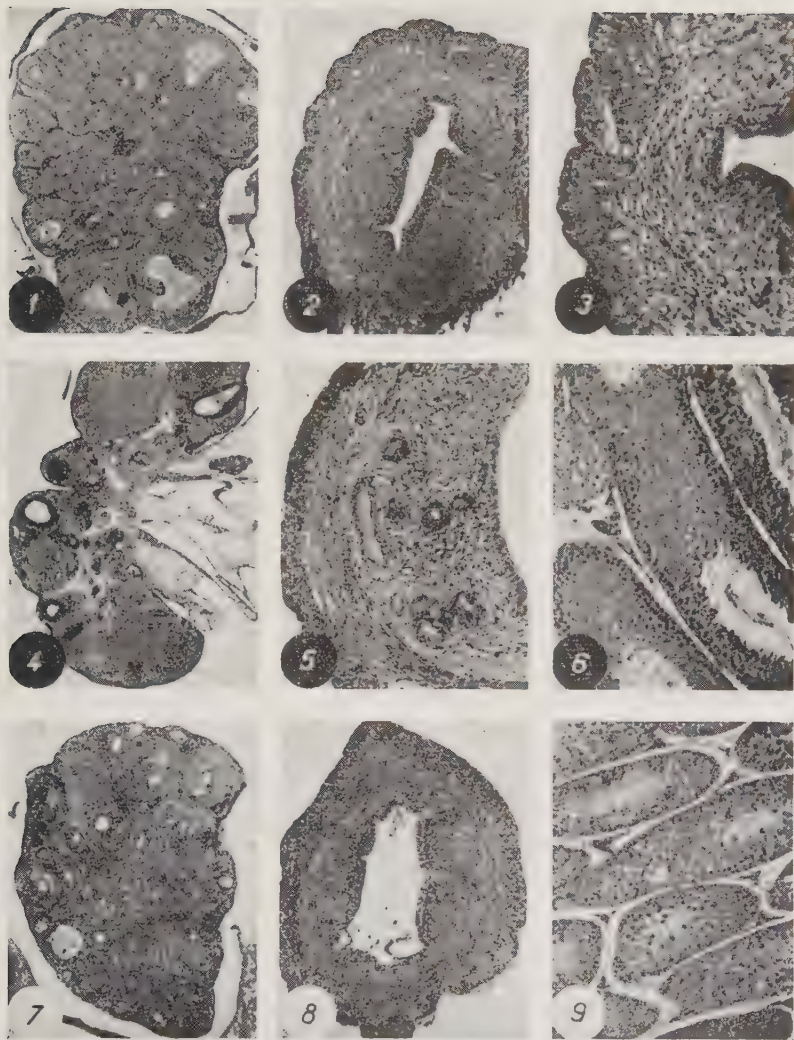


PLANCHE II.

CHAPITRE III.

ANALYSE DU DÉTERMINISME DE L'INHIBITION
DE LA CROISSANCE POST-NATALE.

L'étude des causes de l'inhibition de la croissance post-natale nous a conduit à faire deux ordres d'expériences : échanges de mères et injections de cortisone à des rats témoins dès la mise bas. Ces expériences ont été complétées par l'étude histologique des glandes mammaires et par l'analyse chimique du lait.

I. — Echanges de mères.

Les échanges de mères sont difficiles à réaliser, d'une part en raison de la prolongation fréquente de la gestation des mères traitées, de l'autre à cause de la fragilité de leur progéniture.

Nous avons néanmoins réussi plusieurs échanges de mères. D'une part nous avons interverti les descendants, la mère témoin élevant les petits de la mère traitée par la cortisone et inversement (5 cas), d'autre part nous avons laissé à des mères témoins une partie seulement de leur descendance et nous leur avons confié en plus les ratons d'une mère traitée (9 cas). Nous avons essayé ce faisant, d'éliminer le facteur « qualité du lait » puisque les animaux témoins et traités étaient nourris par le même lait.

1. ECHANGE TOTAL DE MÈRE.

Le résultat obtenu après échange de mère est résumé par le graphique 4. Si l'on compare la croissance et l'aspect des deux groupes de rats on remarque que les petits, nés d'une mère traitée par la cortisone et nourris par la mère témoin, se développent à peu près normalement après un retard initial. Leur aspect macroscopique ne révèle aucune altération et ces rats ont pu se reproduire ce qui permet d'affirmer que leur développement sexuel a été normal.

Par contre les descendants de la mère témoin allaités par la rate ayant reçu de la cortisone pendant la gestation ont une croissance ralentie et présentent une alopecie dorsale ainsi qu'un retard marqué du développement sexuel (planche I, fig. 2 et 3, voir p. 27). Plusieurs meurent en cours d'observation. A deux mois, leur taille est très inférieure à celle du groupe élevé par la mère témoin : ils sont rachitiques et présentent des organes génitaux très sous-développés.

Cependant, si la courbe de croissance des rats ayant subi l'influence de la cortisone durant leur vie embryonnaire et élevés par une mère témoin, est comparée à la courbe de rats normaux on s'aperçoit que le poids est inférieur à celui de ces derniers. Le ralentissement de la

croissance malgré tout n'est pas très net et se trouve beaucoup plus marqué lorsque les jeunes rats témoins sont nourris par des mères ayant été traitées par la cortisone.

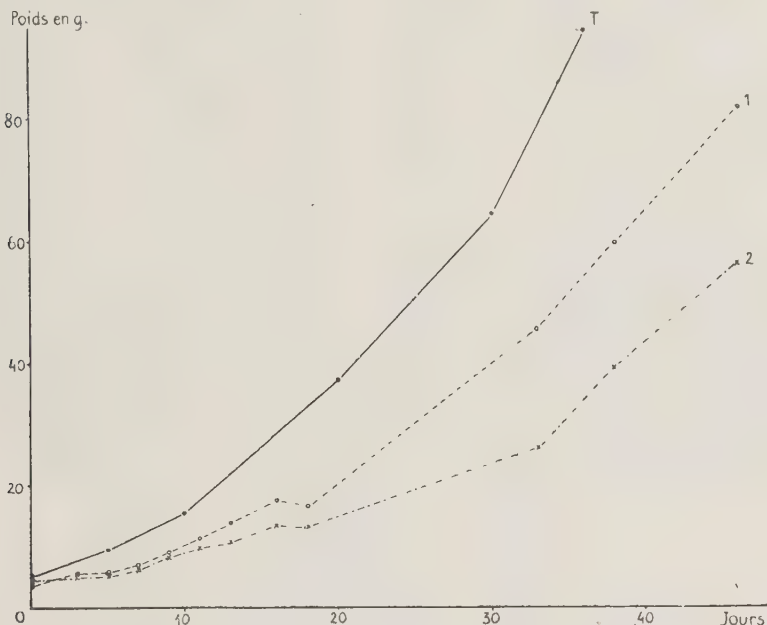


FIG. 4. — Echanges de mères. T = témoin. 1 = rats issus de mères traitées par la cortisone pendant la gestation élevés par une mère témoin. 2 = rats témoins élevés par une mère traitée par la cortisone durant la gestation.

On peut donc affirmer que la cortisone exerce une action défavorable sur la lactation, action qui se traduit par une croissance ralentie, une alopecie dorsale et un retard du développement sexuel.

Il fallait dès lors essayer de déceler le rôle respectif du lait, dont la nocivité semble grande et des tares éventuelles inhérentes aux nouveau-nés.

2. ECHANGE PARTIEL.

Dans cette série d'expériences la même mère témoin élève ses descendants et des ratons issus de mères traitées. On note quelques morts en cours d'expérience parmi les ratons qui ont subi l'influence de la cortisone et aucune disparition chez les témoins.

Pour rendre compte des différences individuelles propres à la qualité des nourrices, nous représentons dans le graphique 5 la croissance de deux portées (1 et 2) qui correspond aux cas extrêmes observés dans notre élevage.

Si l'on compare les courbes 1 et 1' on voit que les rats nés de mères traitées par la cortisone ont un retard de développement par rapport à leurs frères de lait. Il en est de même pour la femelle 2 et pour tous les autres cas non marqués sur le graphique. Nous avons

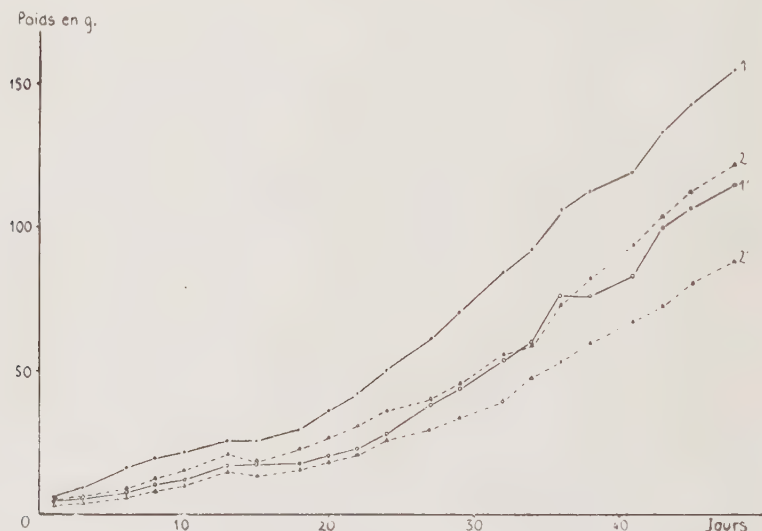


Fig. 5. — Echanges partiels. 1 et 2 = rats témoins élevés par leurs mères. 1' et 2' = rats issus de mères traitées par la cortisone pendant la gestation élevés par les mêmes mères que les témoins. Développement ralenti des rats ayant subi l'influence de la cortisone pendant la vie fœtale.

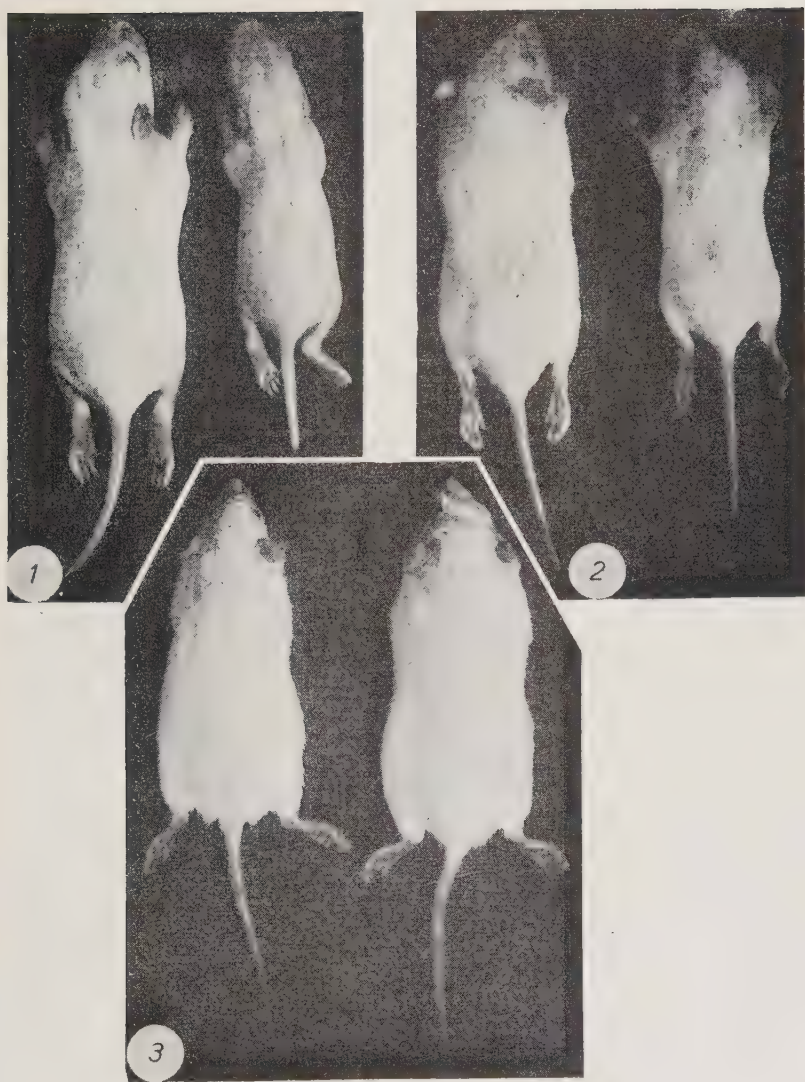
élevé ces rats jusqu'à l'âge de deux mois et les avons sacrifiés à ce moment en vue de l'étude histologique de leurs organes. Si leur taille était un peu inférieure à celle de leurs frères de lait, leur pelage était soyeux et bien fourni (planche III, fig. 1, 2, 3).

Les échanges partiels indiquent que l'inhibition du développement post-natal observée après traitement par la cortisone, est avant tout, due à des modifications de la lactation. Toutefois, il y a lieu de signaler que, même allaités par des mères témoins, un grand nombre de rats issus de mères traitées meurent en bas âge.

3. EXAMEN MICROSCOPIQUE.

L'étude histologique des organes et notamment du tractus génital révèle également l'importance du facteur « lait » dans l'inhibition du développement post-natal.

A. — Les rats, issus de mères traitées par la cortisone et élevés par des rates témoins ont, lorsqu'on les sacrifie à l'âge de 57 jours, (5 animaux) un appareil génital bien développé (Planche II, fig. 4 et 5, voir p. 33).



* PLANCHE III.

Echange partiel de mère.

1. — Rats de 10 jours nourris par la même mère témoin. A gauche son propre petit, à droite raton issu d'une mère traitée par la cortisone pendant la gestation.
2. — Rats de 19 jours provenant d'un échange analogue. Témoin à gauche.
3. — Rats de 26 jours provenant d'un échange identique. Témoin à droite. Le retard du développement du rat ayant subi l'influence de la cortisone pendant la gestation (à gauche) a été dans ce cas presque entièrement rattrapé.

D'ailleurs, comme nous l'avons signalé, les sœurs de ces animaux qui ont été conservées se sont reproduites et ont élevé leur progéniture.

La thyroïde est normale et au niveau de la surrénale on ne décèle aucun signe d'atrophie. Seule la charge en lipides de la zone fasciculée paraît plus abondante que chez des rates normales du même âge.

Les mâles de ce groupe (4 animaux) présentent un appareil génital normal. Le testicule est spermatogène (planche II, fig. 6, voir p. 33), la vésicule séminale comporte un épithélium cylindrique et une riche sécrétion. Aucune particularité n'est à signaler pour la thyroïde et la cortico-surrénale.

De même l'analyse histologique du tractus génital et de la surrénale des rats du groupe des échanges partiels, sacrifiés à l'âge de 60 jours ne révèle que des différences minimales par rapport à leurs frères de lait.

Le tractus génital est, dans l'ensemble, bien développé chez les animaux des deux sexes.

B. — Les rats nés de mères normales et élevés par des femelles ayant reçu de la cortisone pendant leur gestation ont par contre un tractus génital infantile, surtout les femelles.

Chez ces dernières (4 animaux) la paroi vaginale est mince. Les couches malpighiennes sont réduites et la kératine est peu abondante. L'utérus a un aspect infantile (planche II, fig. 8) : la lumière est étroite, le chorion est compact et les glandes sont à peine indiquées. L'ovaire très petit, n'a pas de corps jaunes et renferme quelques follicules à antrum, de nombreux follicules atrétiques à thèque épaissie et un abondant tissu conjonctif à petites cellules arrondies (planche II, fig. 7).

La thyroïde et la surrénale ne présentent pas de particularités notables.

L'appareil génital mâle est également sous développé. Les testicules de trois animaux sur cinq ne renferment que des spermatoctes du 2^e ordre. L'interstitiel est un peu moins développé que normalement mais les cellules contiennent des enclaves lipidiques (planche II, fig. 9). Dans les testicules de deux autres rats on trouve quelques spermatides et de nombreux spermatoctes à noyau pyknotique.

La vésicule séminale contient une sécrétion relativement abondante mais l'épithélium séminal est cubique.

La thyroïde et la surrénale ont la même structure que chez les témoins.

II. — Influence de la cortisone sur la lactation.

Plusieurs lots de femelles ont été soumis dès la mise bas à l'effet de la cortisone : les résultats sont sensiblement les mêmes dans tous les cas. Dans le tableau VIII nous donnons les résultats obtenus sur 8 femelles.

TABLEAU VIII.

*Action de la cortisone pendant l'allaitement.
Nombre de rats durant le traitement.*

Début traitement	4 j	6 j	9 j	12 j	15 j	18 j	21 j	25 j
6	6	6	6	6				
9	9	9	9	9				
6	5	5	3	3	3	3	3	2 →
9	8	7	5	→				
7	6	6	5	2				
7	3	2	→					
9	7	2						
8	8	8	4	3	1			
61		45		30			10	

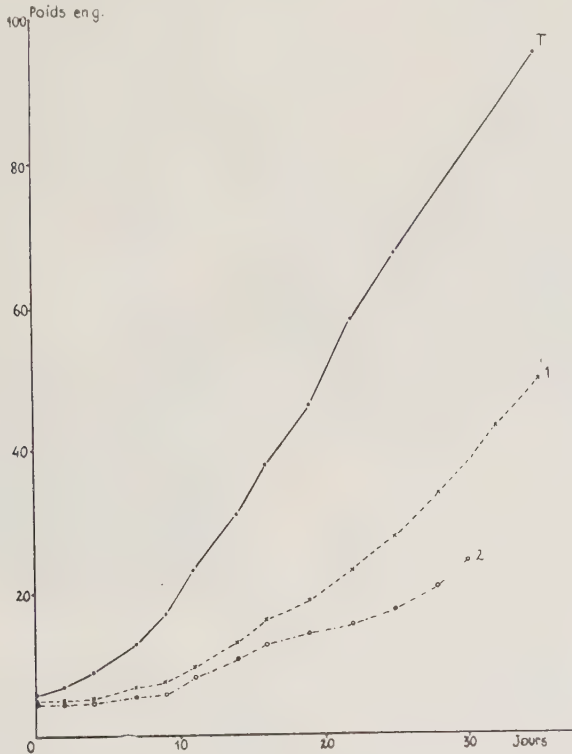


FIG. 6. — Forte inhibition du développement post-natal de rats normaux élevés par des mères traitées par la cortisone pendant l'allaitement.

Dans les premiers jours qui suivent le traitement on note peu de différences par rapport aux rats témoins : les petits sont vigoureux, leur estomac est rempli de lait. Mais à partir du 6^e jour, leur état général décline, et la mortalité est importante.

A 6 jours 26 % des petits sont morts, à 12 jours 50 % et à 21 jours 17 % seulement vivent encore. Ces survivants meurent vers 30, 35 jours ; deux ou trois seulement ont atteint l'âge de 2 mois et ceux là ont présenté des retards ou même une inhibition complète du développement sexuel.

A plusieurs reprises on a remarqué vers le 6^e, 7^e jour que les estomacs étaient dilatés par le lait, ce qui donne à ces jeunes ratons un ventre énorme (planche IV, fig. 1). Par transparence on voit aussi de nombreuses bulles d'air. Cette même remarque a été faite au moment des prélèvements de lait dans l'estomac des petits, vers le 12^e jour.

Les graphiques 6 et 7 montrent que les rats élevés par des mères traitées dès la mise bas par la cortisone ont une croissance très



FIG. 7. — Rats normaux allaités par des mères traitées par la cortisone dès la mise bas. L'inhibition du développement se manifeste tardivement (portée 3). 1 et 2 = portée sacrifiées à 12 jours pour examen.

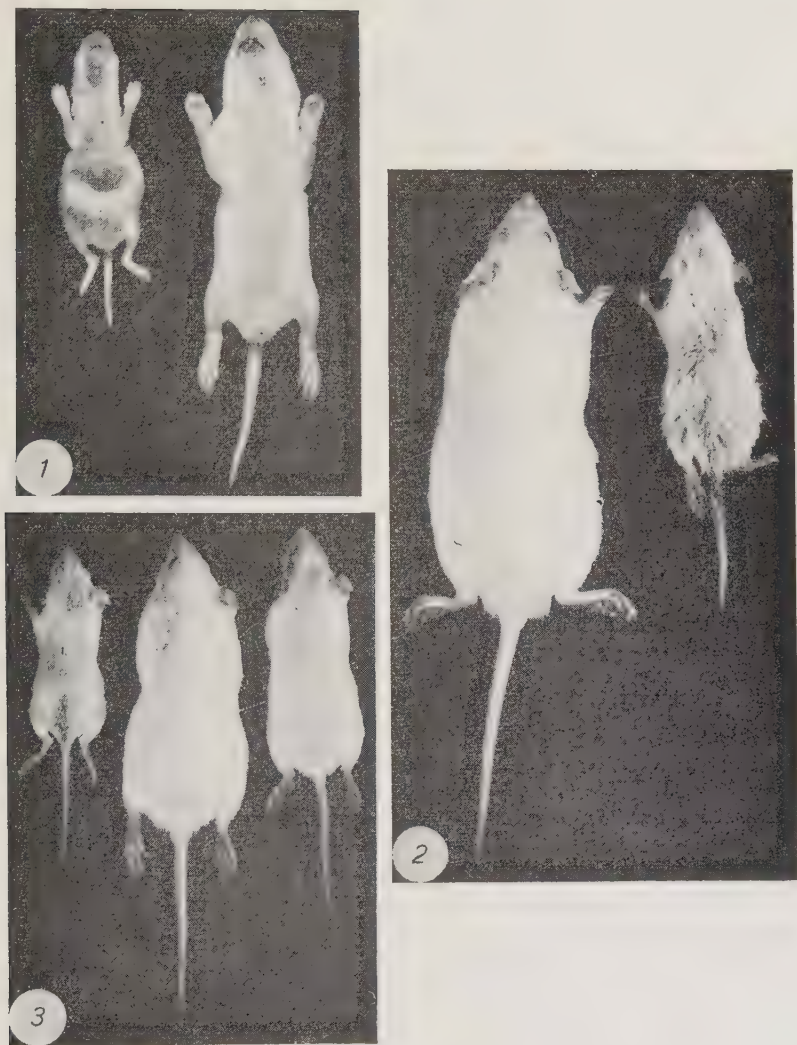


PLANCHE IV.

Influence de la cortisone sur la femelle allaitante.

1. — Raton de 15 jours. Témoin à droite. Raton, allaité par une mère recevant 20 mg de cortisone à partir de la parturition, très sous-développé avec distension de l'abdomen (à gauche).
2. — Rats de 32 jours. Témoin à gauche. Rat allaité par une mère traitée avec la cortisone, sous-développé avec fourrure clairsemée et plages d'alopecie dorsale (à droite).
3. — Rats de 40 jours. Témoin au milieu. Rats allaités par des mères injectées avec la cortisone : à gauche très fort sous-développement, à droite croissance ralentie mais un peu meilleure.

ralentie. On note une diminution pondérale moyenne de l'ordre de 60 % sensiblement identique à 10 et à 20 jours.

Suivant les mères la lactation se trouve perturbée, à un stade plus ou moins précoce. Deux rates même ont pu élever leurs petits : mais ils étaient sous développés et sont morts à 1 mois 1 2 (planche IV, fig. 2 et 3). L'ouverture du vagin s'était effectuée tardivement et les organes génitaux étaient, à l'autopsie, infantiles.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Pour ce groupe (6 animaux), nous avons examiné d'une part les organes des mères en cours de lactation, de l'autre ceux des descendants. En raison de la forte mortalité, l'étude des jeunes rats ne porte que sur un petit nombre d'animaux (2 à 3 animaux sont sacrifiés pour chaque examen).

Organes des mères. — La surrénale est atrophiée avec glomérules épaisse, large zone sordanophile, forte réduction de la fasciculée et de la réticulée. La répartition des enclaves soudanophiles est sensiblement la même que chez les femelles gestantes traitées par la cortisone : forte charge de lipides dans la glomérulée et prédominance des grosses gouttelettes et de plaques dans la fasciculée externe. La partie interne de cette zone de même que la réticulée contient peu d'enclaves.

L'ovaire de ces animaux rappelle également, par ses corps jaunes, les aspects décrits chez la femelle gestante traitée par la cortisone. Les corps jaunes ont un aspect floride : les cellules lutéiniques sont volumineuses et contiennent beaucoup plus d'enclaves lipidiques que chez les témoins.

La glande mammaire de ces femelles sera décrite plus loin.

Organes des jeunes rats. — Contrairement à l'attente, les surrénales de ces rats ne présentent que peu de modifications. Même chez les rats de 30 jours, soustraits au lait maternel seulement depuis 5 à 6 jours, nous n'avons observé que chez deux sujets une atrophie discrète du cortex. Pour les autres animaux l'épaisseur du cortex et la taille cellulaire étaient normales. Il en est de même pour les rats de 60 jours chez lesquels un seul animal présentait une légère atrophie de la cortico-surrénale coexistant avec une forte vasodilatation et de nombreux noyaux pycnotiques dans la fasciculée interne.

L'ovaire est petit, pâle et ne contient que de jeunes follicules. La spermatogenèse est aussi en retard : les tubes séminifères ne renferment que des spermatogonies, des spermatocytes de 1^{er} ordre et exceptionnellement de rares spermatocytes de 2^e ordre.

Les gonades et le tractus génital des trois animaux sacrifiés au 50^e jour et des deux tués au 60^e jour étaient infantiles. Le défaut du développement sexuel coïncida dans ces cas avec un sous développement somatique manifeste.

Les résultats obtenus pendant la lactation nous conduisent à examiner l'influence de la cortisone sur le développement de la glande mammaire et la composition chimique du lait.

III. — Influence de la cortisone sur le développement de la glande mammaire et le déclenchement de la sécrétion lactée.

Nous groupons dans ce paragraphe l'étude des glandes mammaires prélevées au cours de la gestation, (6 animaux traités ; 5 témoins), à la parturition (7 animaux traités, 5 témoins) et pendant l'allaitement (6 animaux traités, 5 témoins).

Bien qu'il soit généralement admis que la surrénale intervienne dans la physiologie de la glande mammaire, son rôle exact n'est que partiellement connu. On sait que l'ablation des surrénales, au moment de la parturition ou immédiatement après, freine ou inhibe complètement la sécrétion lactée. Par contre l'influence de la surrénalectomie sur le développement mammaire reste controversée même en ce qui concerne le rat. Si pour CHAMORRO (1946) la surrénalectomie ne modifie pas le développement mammaire, COWIE et FOLLEY (1947) notent une inhibition tandis que JOHNSTON et COLL (1948) voient au contraire une croissance accélérée des canaux galactophores.

Il n'est donc pas étonnant que les résultats de l'hormonothérapie soient également divergents.

On trouvera une analyse détaillée des travaux parus jusqu'en 1953 dans le livre de FOLLEY (1954) sur la physiologie de la sécrétion lactée, aussi ne mentionnerons-nous ici que quelques études.

FLUX (1954) conclut que la cortisone est dépourvue d'activité mammogène et s'oppose chez l'animal non gestant à l'action stimulante que la folliculine exerce normalement sur la mamelle. JOHNSTON et MEITES (1955) expérimentant également chez la rate non gestante observent, sous l'effet de traitements de cortisone ou d'hydrocortisone, une stimulation du développement mammaire ainsi qu'une augmentation du taux hypophysaire de prolactine. A notre connaissance ce sont les seules observations qui conduisent à attribuer aux glucocorticoïdes une action stimulante sur la glande mammaire de la rate non gestante.

Chez la souris gestante, GLAUBACH et COLL (1951) ont observé une distrophie des glandes mammaires. MEUNIER et MAYER (1955) n'observent aucune modification du développement mammaire chez des rates traitées par la cortisone dès le premier jour de la gestation.

Signalons par ailleurs qu'au cours d'expériences *in vitro*, FOLLEY (1954) a constaté que l'addition de cortisone au milieu d'incubation stimule les échanges respiratoires des coupes de glandes mammaires de rates gestantes. Malheureusement la signification de l'augmentation du quotient respiratoire est incertaine car il est impossible de dire s'il s'agit d'une augmentation réelle des processus de lactogénèse, ou seulement d'une intensification des phénomènes de glycolyse.

L'étude histologique des glandes mammaires devait nous révéler des modifications structurales importantes qui témoignent d'une stimulation des phénomènes de croissance et de sécrétion.

Examen microscopique. — Les glandes mammaires ont été prélevées au 20^e jour de la gestation, immédiatement après la mise bas et au cours de l'allaitement. Pour chaque animal deux mamelles, une pectorale et une abdominale ont été prélevées après séparation entre le tissu glandulaire et le muscle sous-jacent. Les glandes ont été enroulées autour du mamelon, mises à plat pendant quelques minutes dans une boîte de Pétri et fixées

ensuite dans le liquide de Bouin. On obtient ainsi une masse facilement orientable et permettant d'obtenir des coupes situées toujours dans la même région. Les coupes de 5 et 7,5 μ passant approximativement au milieu de la mamelle, ont été colorées à l'hématéine-éosine.

1. OBSERVATIONS AU 20^e JOUR DE LA GESTATION.

La mamelle des *témoins* présente au 20^e jour de la gestation un développement lobulo-alvéolaire complet et une faible activité sécrétrice. Les plages glandulaires sont séparées par de vastes espaces adipeux. Les acini sont constitués par des cellules cubiques ou cylindriques à cytoplasme clair et pourvues de noyaux vésiculeux. La lumière des acini est étroite ; elle est occupée par une sécrétion éosinophile et par des vacuoles chromophobes qui représentent les gouttelettes lipidiques de colostrum dissoutes par les solvants. La quantité de ces gouttelettes est variable selon les lobules mammaires mais en aucun cas les acini les plus riches n'en contiennent plus d'une dizaine. La sécrétion de colostrum est seulement ébauchée et les canaux galactophores ne paraissent pas en contenir (planche VII, fig. 7, voir p. 77 — planche VIII, fig. 1, voir p. 79).

Les mamelles des rates *traitées* par la cortisone ont un aspect nettement différent : elles sont caractérisées par l'importance des produits de sécrétion et la dilatation des acini. Les canaux et les acini présentent un développement considérable, au point d'occuper la presque totalité de l'organe. Le tissu adipeux interlobulaire est extrêmement réduit et les formations glandulaires ne sont plus séparées les unes des autres que par des cloisons conjonctives le long desquelles on distingue des vaisseaux. Ces deux particularités, développement lobulo-alvéolaire et extrême réduction du tissu adipeux confèrent à ces mamelles un aspect tout à fait caractéristique que l'on n'observe jamais chez les animaux non traités (planche VII, fig. 8 — planche VIII, fig. 2).

Les acini sont très larges comme pendant la période de lactation. Ils sont constitués par des cellules aplaties et leur lumière est occupée par un contenu éosinophile et de très grosses vacuoles chromophobes. Celles-ci occupent généralement la moitié ou les deux tiers du contenu de l'acinus. Les canaux galactophores sont distendus par la même sécrétion riche en vacuoles.

Il est évident que le développement mammaire des animaux traités par la cortisone est nettement en avance sur celui des témoins. De plus, ces glandes présentent dès le 20^e jour de la gestation les particularités histologiques propres à la lactogénèse, qui normalement n'apparaissent qu'après la parturition.

2. OBSERVATIONS A LA MISE BAS.

Entre le 20^e jour de la gestation et la mise bas la mamelle des *témoins* subit des changements importants qui reflète une intense activité sécrétrice. Les acini, très larges, sont étroitement serrés les uns contre les autres. Ils renferment, de même que les canaux galactophores dilatés, une abondante sécrétion éosinophile riche en grosses vacuoles chromophobes.

Les espaces interlobulaires conjonctivo-adipeux sont moins étendus qu'au 20^e jour de la gestation mais nettement individualisés.

Cortisone. — Contrairement à ce qui se passe chez les témoins, on n'observe que relativement peu de modifications chez les traitées, entre le 20^e jour de la gestation et la mise bas. Les acini et les canaux galactophores sont à peine plus dilatés qu'au 20^e jour et les vacuoles chromophobes à peine plus grosses.

La principale différence entre ces mamelles et celles des témoins réside dans l'extrême réduction des espaces conjonctivo-adipeux. Par place la fonte du tissu adipeux est si marquée que les éléments glandulaires paraissent constituer des plages diffuses rendant difficile la délimitation des lobules.

A la mise bas, la mamelle des rates traitées présente donc un développement complet et paraît avoir un fonctionnement actif. Exception faite de la fonte du tissu adipeux elle présente peu de différences par rapport à celle des témoins.

3. ALLAITEMENT.

Au cours de la période d'allaitement les mamelles des animaux témoins et traités sont sensiblement pareilles. Le développement des canaux et des acini atteint son apogée. Les acini très larges sont limités par un épithélium aplati pourvu de noyaux hyperchromatiques. La lumière, très vaste, est occupée par un coagulum éosinophile bourré d'enclaves lipidiques. Il en est de même pour les canaux galactophores qui présentent un développement considérable et dont la lumière contient une abondante sécrétion (planche VIII, fig. 4).

Le développement lobulo-alvéolaire s'accompagne d'une réduction des espaces conjonctivo-adipeux, ce qui a pour conséquence une étroite juxtaposition des lobules mammaires. Toutefois la réduction des espaces adipeux n'est jamais aussi forte chez les témoins que chez les animaux traités par la cortisone.

Déterminisme des modifications mammaires. — Les causes de la fonte précoce et si intense du tissu adipeux (particularité caractéristique de la mamelle des animaux traités) n'ont pu être déterminées.

Il semble cependant qu'il faille envisager l'intervention d'au moins deux facteurs : l'un d'ordre général, l'autre local. L'intervention d'un facteur général paraît probable car tous les tissus des rates traitées présentent une importante diminution de leurs réserves adipeuses. Néanmoins, aucun tissu y compris le péritoine, ne présente une fonte aussi marquée que le tissu mammaire. Il semble donc qu'au niveau de la mamelle un facteur local vient s'ajouter aux facteurs généraux pour hâter la destruction et peut-être l'utilisation des lipides. Malheureusement nos connaissances sur la biosynthèse des matières organiques par la mamelle sont encore fragmentaires. Les rares renseignements que nous possédons indiquent que les onze oxycorticoïdes et la cortisone en particulier ont une action défavorable sur la lipogénèse.

La coïncidence entre la disparition des lobules adipeux et le développement lobulo-alvéolaire conduit à envisager une autre possibilité : celle d'une élaboration accrue du facteur de dispersion décrit par ELLIOT et TURNER (1954). Les auteurs pensent que le développement du tissu glandulaire

qui s'effectue à partir des bouts terminaux des canaux et des acini serait conditionné par la présence d'un facteur de dispersion, contenu dans les cellules des ramifications terminales des canaux. Ce facteur dissocierait la substance fondamentale et stimulerait ainsi le développement des éléments glandulaires.

L'hypothèse d'une stimulation cortisonique sur le « spreading factor » mammaire mériterait d'être examinée. Toutefois l'importance du développement lobulo-alvéolaire et la précocité des phénomènes sécrétoires, si manifestes dès le 20^e jour de la gestation, nous inclinent à envisager l'intervention d'un déterminisme hypophysaire. L'aspect floride des corps jaunes des animaux traités, déjà signalé, suggère en effet que la cortisone pourrait stimuler l'activité lutéotrope de l'hypophyse, dont la sécrétion accrue retentit à la fois sur l'ovaire et sur la mamelle.

L'hypothèse d'une augmentation de la sécrétion de prolactine hypophysaire qui cadre bien avec les faits observés chez nos animaux, paraît étayée par les observations de JOHNSON et MEITES (1955). Chez la rate non gestante traitée par la cortisone, ces auteurs ont effectivement constaté une augmentation de 20 à 30 % de la teneur hypophysaire en prolactine. Bien que le contenu hormonal de l'hypophyse ne donne pas toujours une indication correcte sur le taux de libération de l'hormone, les constatations de MEITES, jointes à l'aspect si actif des corps jaunes des rates traitées, nous paraissent constituer un argument en faveur du déterminisme hypophysaire des modifications mammaires induites par la cortisone.

L'étude histologique de la glande mammaire tout en nous révélant des faits nouveaux et inattendus n'apporte aucune indication sur les causes de l'inhibition de la croissance post-natale. Aussi nous sommes nous demandé si malgré leur aspect très actif, ces mamelles n'élaboraient pas un lait déficient soit en protéines soit en lipides. Dans ce but nous avons fait des analyses chimiques de lait.

IV. — Analyse du lait.

Les mères sont traitées dès la mise bas et les petits, sont sacrifiés à 12 jours ; pour les rates témoins le lait est prélevé dans les mêmes conditions.

Les résultats des dosages effectués sur plusieurs mères sont résumés dans le tableau 9. Chaque dosage est fait sur l'ensemble du lait recueilli dans l'estomac de tous les petits d'une même portée.

TABLEAU IX.

Protéines		Lipides	
rats traités	rats témoins	rats traités	rats témoins
4,34 %	4,30 %	6,00 %	6,50 %
5,40 %	5,30 %	5,60 %	5,50 %
4,60 %	4,00 %	5,60 %	6,70 %
3,50 %	3,80 %	7,00 %	6,70 %
4,00 %			
4,36 %	4,35 %	6,05 %	6,35 %

Comme l'indique le tableau, le taux des deux principaux constituants du lait, protéines et lipides, n'est pas modifié par le traitement cortisonique.

La déficience d'un autre facteur paraissait dès lors probable, nous avons répété nos expériences et confié des échantillons lyophilisés de lait à un service de recherches chimiques (*) qui effectua une analyse plus complète avec dosage de l'azote, du phosphore et du soufre.

D'autre part la mobilité électrophorétique des protéines, des lipoprotéines et des glucoprotéines a été étudiée.

Ces analyses ont donné les résultats suivants : comme nous l'avions constaté le taux des protéines n'est pas modifié. Quant à la teneur en soufre et en phosphore, de faibles variations ont été décelées, mais elles ne sont pas significatives. De même l'examen électrophorétique ne révèle que des modifications minimales : pour les protéines aucune différence n'est trouvée par rapport au lait témoin ; les lipoprotéines sont légèrement augmentées pour le lait de rates traitées par la cortisone et les glucoprotéines le sont plus fortement, mais les causes d'erreur sont grandes du fait de la faible teneur du lait en glucoprotéines.

Ces modifications peu importantes de la composition chimique du lait n'expliquent pas le déclin rapide des nouveau-nés.

*
**

Les résultats fournis par les échanges de mères et par le traitement des femelles allaitantes confirment l'action nocive de la cortisone sur la lactation. Toutefois la perturbation de la lactation ne nous paraît pas à elle seule expliquer l'extrême fragilité des nouveau-nés. Rappelons que même lorsqu'on fournit du lait normal à des rats ayant subi l'action de la cortisone pendant la gestation on observe encore une forte mortalité et un retard de la croissance.

La composition biochimique du lait de rates traitées, du moins en ce qui concerne ses deux constituants essentiels, protéines et lipides, s'est avérée identique à celle du lait de rates témoin. Comme il nous a, par ailleurs, été impossible d'apporter la preuve d'un passage de cortisone dans le lait, nous avons entrepris une série d'expériences destinées à trouver des substances susceptibles de s'opposer aux effets nocifs de la cortisone.

(*) Nous tenons à remercier les biochimistes du laboratoire Ciba pour leur grande obligeance.

CHAPITRE IV.

FACTEURS SUSCEPTIBLES DE CORRIGER L'INHIBITION
DE LA CROISSANCE POST-NATALE OBSERVÉE SOUS L'EFFET
DE LA CORTISONE.

Dans ce chapitre nous exposerons les résultats de différentes expériences au cours desquelles nous avons successivement modifié le régime alimentaire des mères, administré la cortisone simultanément avec d'autres substances ou traité le nouveau-né par l'A.C.T.H. en vue de corriger l'atrophie surrénalienne.

I. — Régimes hyperprotéiques.

Nous avons été amené à essayer ces régimes en raison de l'allure chétive que revêtent les rats dans les jours qui suivent la naissance. L'état de dénutrition dans lequel se trouvent les jeunes ratons évoque une déficience protéique.

Il nous a donc paru opportun de recommencer nos expériences en soumettant dès l'accouplement nos animaux à des régimes riches en protéines. Les animaux soumis aux régimes comportant 40 % de protéines ont été répartis en trois lots — régime + cortisone ; régime + cortisone + vitamine B₁₂ ; régime + cortisone + eau salée.

1. RÉGIME + CORTISONE.

Les rates de ce groupe reçoivent comme au cours des précédentes expériences 20 mg de cortisone du 6^e au 16^e jour de la gestation. L'eau de boisson est donnée à volonté.

Résultats. — Sur 5 femelles traitées aucune mise bas n'a eu lieu à la date normale. Une femelle a avorté, une est morte le 23^e jour après avoir saigné de façon inaccoutumée (elle était gravide et avait 10 embryons), les trois autres furent tuées le 24^e jour ; pour deux d'entre elles les embryons étaient morts, pour la troisième on trouve trois embryons vivants mais peu vigoureux, et un nodule de résorption.

Le régime hyperprotéique non seulement n'a pas atténué, mais au contraire a aggravé les effets nocifs de la cortisone. Mais comme l'hyperprotéose alimentaire augmente souvent les besoins vitaminiques (ASCHKENASY-LELU et Coll. 1953), nous nous sommes demandé si la nocivité apparemment accrue de la cortisone ne serait pas due à un manque de vitamine.

2. RÉGIME HYPERPROTÉIQUE ET TRAITEMENT SIMULTANÉ DE CORTISONE ET DE VITAMINE B₁₂.

Deux considérations nous ont incité à utiliser cette vitamine : ses propriétés anaboliques sur le métabolisme protéique et les observa-

tions faites par ERSHOFF (1951) et MEITES (1951-1954) sur de jeunes rats traités par la cortisone.

Les animaux de ce groupe ont reçu comme dans les séries précédentes 20 mg de cortisone du 6^e au 16^e jour de la gestation et quotidiennement 10 gamma de vitamine B₁₂ en injections sous cutanées.

Dans ce groupe on constate deux avortements et aucune mise bas spontanée. Trois femelles sont tuées le 24^e jour. Ces trois femelles ont : l'une deux embryons vivants et trois nodules de résorption, la deuxième trois embryons vivants avec hémorragies placentaires, la troisième deux embryons morts et deux nodules de résorption.

Chez la rate gestante la vitamine B₁₂ s'avère donc incapable de s'opposer à l'action de la cortisone. Nous devons par la suite aussi, constater également que la vitamine B₁₂ est inopérante même lorsque l'on réduit les doses de cortisone.

Il est à noter que STOERK (1954), pour sa part, n'a pu confirmer les observations de MEITES.

3. RÉGIME HYPERPROTÉIQUE ET ASSOCIATION CORTISONE-EAU SALÉE.

Chez le groupe 3 nous avons ajouté au régime du sel en vue de compenser les conséquences de l'hypocorticisme maternel. On sait en effet que l'addition de sel prolonge considérablement la survie du rat surrénalectomisé.

Les conditions d'expérience sont analogues aux précédentes, exception faite pour l'eau de boisson qui est remplacée par une solution contenant 16 ‰ de Na Cl.

Résultats. — Sur 6 femelles, une avorte, une autre est tuée le 25^e jour et on trouve trois embryons morts. Les 4 autres femelles mettent bas entre le 23^e et le 24^e jour : les résultats sont les suivants :

1 ♀ 7 E	$\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ morts.} \\ 2 \text{ vivants en mauvais état.} \end{array} \right.$
2 ♀ 6 E	$\left\{ \begin{array}{l} 3 \text{ morts.} \\ 3 \text{ vivants.} \end{array} \right.$
3 ♀ 5 E	$\left\{ \begin{array}{l} 2 \text{ morts.} \\ 3 \text{ vivants.} \end{array} \right.$
4 ♀ 6 E	$\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ morts.} \\ 1 \text{ mourant.} \end{array} \right.$

Nous avons laissé les ratons avec leurs mères mais 48 heures après il n'ont pas, ou peu, tété et ont succombé.

Ces trois séries d'expériences montrent que l'augmentation des protéines alimentaires loin d'atténuer les effets nocifs de la cortisone, les aggrave même.

L'injection de vitamine B₁₂, destinées à pourvoir à un besoin accru en vitamine et à favoriser l'anabolisme protéique, s'est avérée aussi peu efficace que l'addition de sel.

Dans les trois cas le pourcentage d'avortements ou de mortalité est plus élevé que lorsque la cortisone est administrée avec des régimes alimentaires habituels comportant 16 à 18 % de protéines.

II. — Hormone corticotrope.

L'importante atrophie cortico-surrénale des nouveau-nés au cours de la première semaine, moment où la mortalité est particulièrement forte, laissait supposer que la fragilité néo-natale pouvait être liée à l'hypofonctionnement surrénalien. L'hormone corticotrope étant considérée comme susceptible de s'opposer à l'hypocorticisme cortisonique COLLINS (1954) nous l'avons injectée à des nouveau-nés issus de mères traitées par la cortisone pendant la gestation ou à des rats dont les mères sont seulement traitées durant l'allaitement.

L'hormone corticotrope a été injectée par voie sous-cutanée à la dose d'une demi-unité internationale à partir de la naissance.

1. NOUVEAU-NÉS ISSUS DE MÈRES TRAITÉES PAR LA CORTISONE DURANT LA GESTATION.

Pour ce groupe, les fœtus de 4 femelles ont été prélevés par césarienne le 22^e jour de la gestation et confiés à des mères témoins ayant mis bas depuis 24 heures. Les résultats sont dans l'ensemble défavorables car malgré l'administration d'A.C.T.H. le poids des nouveau-nés reste presque stationnaire et aucun ne survit au delà du 10^e jour.

Une seule femelle a mis bas spontanément le 22^e jour six petits, deux morts et quatre vivants. Ces derniers sont confiés à une mère qui élève simultanément quatre petits de sa propre portée. Sur ces quatre nouveau-nés, un est sacrifié le 4^e jour, un le 9^e jour, un le 20^e jour et un à 60 jours.

Tous présentent un retard de croissance sensiblement identique à celui constaté au cours des expériences d'échanges de mères (planche VI, fig. 1, voir p. 61).

L'examen histologique de la surrénale au 4^e jour montre que la glande des 3 rats examinés a répondu à la stimulation hormonale. L'atrophie cortico-surrénale est cependant encore importante mais la réticulée est déjà nettement indiquée. La glomérulée est très riche en lipides, la fasciculée et la réticulée n'en contiennent que peu.

Dans l'ensemble la cortico-surrénale est moins atrophiée, nettement mieux différenciée que celle de rats n'ayant subi que l'influence de la cortisone.

Au 9^e jour le cortex des deux animaux examinés est sensiblement normal. Enfin la seule surrénale prélevée à 20 jours présente des signes de stimulation qui se traduisent par une légère hypertrophie du cortex avec déplétion des enclaves soudanophiles.

A 60 jours le poids du rat survivant est inférieur à celui du témoin et son développement sexuel est moins avancé.

L'hormone corticotrope tout en s'avérant capable de réparer assez rapidement l'atrophie surrénale des nouveau-nés, ne supprime pas les troubles du développement post-natal, même lorsque la mise bas a lieu spontanément à la date normale c'est-à-dire dans les meilleures conditions.

2. NOUVEAU-NÉS INJECTÉS AVEC L'HORMONE CORTICOTROPE ET ALLAITÉS PAR DES MÈRES TRAITÉES PAR LA CORTISONE.

Au cours de ces expériences les mères reçoivent 20 mg de cortisone dès la mise bas et les nouveau-nés reçoivent 0,5 U.I. d'A.C.T.H. à partir du 2^e jour. A partir du 4^e jour l'hormone corticotrope est administrée seulement un jour sur deux et ce traitement est poursuivi pendant 20 jours. (Des expériences, qui seront exposées dans la 3^e partie de ce mémoire, nous ont montré qu'à cette dose l'hormone corticotrope est compatible avec une croissance pratiquement normale).

Quatre femelles furent injectées avec la cortisone, la portée de chacune d'elle est divisée en deux lots : l'un traité par l'A.C.T.H., l'autre servant de témoin.

Les résultats sont représentés par le graphique 8 sur lequel figure la moyenne des poids de 4 portées. A 10 jours la courbe de crois-

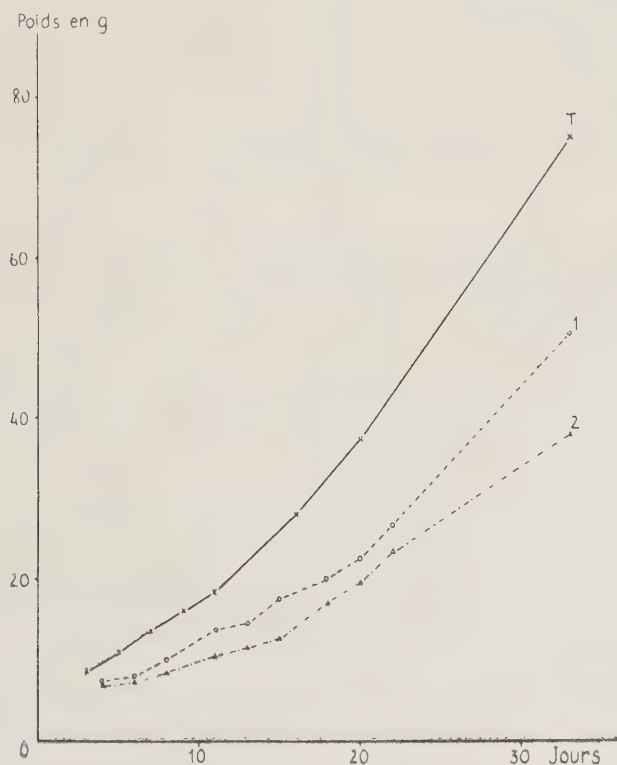


Fig. 8. — Influence de l'ACTH sur le développement de rats élevés par des mères traitées par la cortisone pendant l'allaitement. T = Rats témoins. 1 = Rats soumis uniquement à l'influence du lait maternel. 2 = Frères de lait traités par l'ACTH.

sance des animaux ayant subi l'action de la cortisone est assez voisine de celle des témoins mais à 20 jours on note par rapport à ces derniers une différence de 38 % pour les non traités à l'A.C.T.H. et de 47 % pour les traités. L'influence de la cortisone s'est faite sentir assez tardivement. Peu de petits sont morts mais sur plusieurs on a remarqué des alopecies assez nettes (planche VI, fig. 2, p. 61). Quelques rats sont sacrifiés en cours d'expérience pour l'étude histologique, les autres sont tués à 2 mois 1/2. Leur poids est inférieur à la normale dans les deux lots, mais ils ne présentent aucun retard dans leur développement sexuel.

On peut remarquer que dans ces expériences, l'effet de la cortisone n'a pas été aussi rapide ni aussi marqué que dans les précédents essais. Mais la compensation qu'on espérait obtenir en traitant les animaux par l'A.C.T.H. a fait défaut ; au contraire les rats traités ont une croissance inférieure dans tous les cas à leurs frères de lait. Ces observations montrent que l'atrophie surrénalienne qui constitue la modification morphologique la plus caractéristique des rats issus de mères traitées par la cortisone, n'est pas directement responsable de leur inhibition de croissance. En effet lorsque cette atrophie est corrigée par l'injection d'hormone corticotrope leur croissance reste insuffisante. L'hormone hypophysaire ne s'est guère avérée plus efficace chez les ratons allaités par des femelles traitées par la cortisone.

III. — Substances réputées antagonistes de la cortisone.

Plusieurs substances, testostérone, désoxycorticostérone, thiamine, méthionine ont été essayées.

1. INFLUENCE DE LA TESTOSTÉRONE AU COURS DE LA GESTATION.

On sait que la testostérone freine la sécrétion corticotrope de l'hypophyse mais exerce une stimulation directe sur le cortex surrénal.

ZIZINE (1953) a montré que la testostérone s'oppose chez le rat à l'atrophie cortico-surrénale qui survient après l'hypophysectomie et permet à la glande de rester fonctionnellement active. GAUNT et Coll. (1953) constatent que la testostérone et le méthylandrostenandiol empêchent l'atrophie surrénale induite par la cortisone. Il en serait de même chez l'homme et l'hormone mâle est fréquemment utilisée au cours des traitements cortisoniques chroniques. Chez la souris SAKIZ (1955) a noté que la testostérone s'oppose à l'action nocive que la cortisone exerce sur la fasciculée.

Cet ensemble de données laissait espérer que l'adjonction de testostérone, dont les propriétés anaboliques sont bien connues, pourrait améliorer le développement post-natal en compensant les effets nocifs de la cortisone. Malheureusement l'expérience ne confirma pas ces prévisions.

Deux expériences ont été faites dans des conditions un peu différentes. Dans un premier essai la testostérone a été injectée par voie

sous cutanée à la dose quotidienne de 5 mg du 10^e au 15^e jour de la gestation. C'est le mauvais état général de nos animaux qui nous fit arrêter le traitement au 15^e jour.

Six femelles furent traitées et tuées au 17^e jour et sur toutes on constate des résorptions.

Nous avons recommencé l'expérience en instituant le traitement de testostérone plus tardivement : les rates reçoivent la même dose de 5 mg seulement après l'arrêt du traitement cortisonique, soit à partir du 16^e jour jusqu'à la mise bas.

Chez les trois femelles traitées il y eut avortement ; nous avons tué ces rates après la date présumée de la mise bas, les fœtus étaient morts au stade 18-19 jours environ.

Ces résultats nous ont fait essayer l'influence de la *testostérone seule* sur la gestation. Nous avons traité trois femelles, par 5 mg de testostérone à partir du 16^e jour jusqu'à la délivrance. Sur ces trois femelles, une met bas, le lendemain de la date normale ; les deux autres rates sont tuées au 24^e jour et on ne trouve que des embryons dont la mort remonte à une date plus ou moins rapprochée.

2. INFLUENCE DE LA DÉSOXYCORTICOSTÉRONE.

Des essais analogues à ceux faits avec la testostérone ont été réalisés avec la désoxycorticostérone.

Dans une première expérience la désoxycorticostérone a été injectée du 10^e jour de la gestation jusqu'à la mise bas à la dose quotidienne de 5 mg.

Sur 5 femelles traitées, une seule met bas spontanément le 24^e jour et la rate dévora aussitôt ses petits ; les 4 autres furent sacrifiées : deux au 20^e jour, qui n'avaient que des résorptions, deux au 23^e jour dont l'état général était défectueux : l'une avait 6 embryons vivants de poids normal et l'autre 7 embryons dont 6 morts. Cette dernière rate avait de plus un utérus rempli de sang.

La désoxycorticostérone ne provoque donc pas d'amélioration, elle semble plutôt défavorable puisque l'état général des mères est plus mauvais que lorsqu'elles reçoivent uniquement de la cortisone.

Dans un deuxième essai, trois femelles furent traitées seulement du 16^e jour à la mise bas, à la dose de 5 mg.

Une femelle fut tuée au 20^e jour et ne présenta que des résorptions, une deuxième fût sacrifiée le 26^e jour, les petits étaient morts. La troisième mit bas le 24^e jour 10 petits normaux mais plus ou moins asphyxiés par suite de la prolongation de la vie intra utérine. Trois cependant purent être ranimés. Confiés à une mère témoin ils survécurent et présentèrent un retard de l'ouverture du vagin. Au sacrifice, à 2 mois, leur poids était à peu près normal et on ne remarquait aucune altération nette.

Nous avons aussi essayé l'influence sur la gestation de la *désoxycorticostérone seule* en traitant trois femelles du 16^e jour jusqu'à la mise bas par 5 mg d'hormone.

La désoxycorticostérone n'a pas modifié l'évolution de la gestation et tout s'est passé normalement.

Les résultats obtenus montrent que si la désoxycorticostérone n'est pas incompatible avec la gestation elle n'atténue pas les effets nocifs de la cortisone.

Trois autres substances furent encore essayées au cours de la gestation : la thiamine, la méthionine et la vitamine B₁₂. Nous avons déjà indiqué les raisons qui nous ont conduit à associer la vitamine B₁₂ à la cortisone.

En ce qui concerne le choix des deux autres substances, la thiamine et la méthionine il nous a été suggéré par les observations de DESAULLES et Coll. (1954) sur le rat.

Etudiant l'action de la cortisone sur le granulome expérimental, les auteurs constatent que la thiamine et la méthionine stimulent la croissance pondérale sans s'opposer aux effets de la cortisone sur le granulome. La thiamine est plus active que la méthionine, elle annule dit l'auteur, les effets inhibiteurs de la cortisone sur la croissance.

3. INFLUENCE DE LA THIAMINE.

La thiamine a été injectée comme la cortisone du 6^e au 16^e jour de la gestation à la dose de 15 mg. Six femelles furent traitées, quatre avortèrent en cours de gestation deux sont sacrifiées le soir du 23^e jour, l'une a trois petits vivants, l'autre neuf. Ces petits sont normaux et leur poids est voisin de celui de rats témoins. Confiés à des mères témoins ils ne survécurent pas.

La thiamine n'améliore donc pas les effets nocifs de la cortisone.

4. INFLUENCE DE LA MÉTHIONINE.

La méthionine, comme la thiamine, fut injectée à la dose de 15 mg du 6^e au 16^e jour de la gestation. Cinq femelles furent traitées, et l'état général des animaux, très défectueux, nous obligea à sacrifier des rates le 17^e jour, le 21^e jour et le 23^e jour (la mise bas n'ayant pas eu lieu).

Dans tous les cas on constate des nodules de résorption ou des embryons plus ou moins macérés.

La méthionine aggraverait l'état des animaux.

5. INFLUENCE DE LA VITAMINE B₁₂.

La vitamine B₁₂ fut donnée par voie buccale à la dose de 40 µg par jour du 6^e jour de la gestation à la mise bas.

Deux groupes de rates ont été traitées ainsi en modifiant la dose de cortisone. Dans une première série la cortisone fut injectée comme précédemment à la dose de 20 mg, dans une deuxième série la dose fut réduite à 10 mg pendant la même durée.

Les résultats obtenus après traitement par 20 mg de cortisone associés à la vitamine B₁₂ furent analogues à ceux décrits après traitements de cortisone seule. Sur six femelles, une avorta quatre mirent bas des embryons mort-nés deux jours après la date normale de la mise bas, pour une seule la mise bas s'effectua normalement au 22^e jour. Des neuf embryons deux seulement étaient vivants à 5 jours et moururent le 6^e.

Pour la dose de cortisone de 10 mg tout se passe également comme avec la cortisone seule. Nous avons vu précédemment que la mise bas s'effectue, lorsque la cortisone est donnée à une dose moindre, à une date normale. Sur les 5 femelles, deux dévorèrent leurs petits dès la naissance, les trois autres élevèrent leur descendance. Toutefois on doit signaler que ces mères ont dévoré ou amputé quelques-uns de leurs petits après 5 à 6 jours. Les ratons survivants se développèrent et furent sacrifiés à l'âge de deux mois. Si l'aspect macroscopique des organes génitaux ♂ semblait normal, celui des ♀ était différent des témoins. Les vagins étaient fermés et les utérus infantiles.

La vitamine B₁₂ n'atténue donc pas les effets nocifs de la cortisone.

De l'ensemble des faits exposés il ressort qu'aucune des substances essayées durant la gestation n'a été capable de compenser les perturbations induites par la cortisone.

Nous avons alors essayé de voir si les mêmes substances seraient plus efficaces lorsque l'inhibition est moins marquée comme chez les ratons dont les mères sont traitées par la cortisone seulement après la parturition.

Influence sur la lactation des substances réputées antagonistes.

Nous avons traité des femelles dès la mise bas par la cortisone et en même temps nous avons complété le traitement par l'adjonction d'hormones ou de vitamines déjà employées durant la gestation.

1. — INFLUENCE DE LA TESTOSTÉRONE, DE LA DÉSOXYCORTICOSTÉRONE ET DU CHLORURE DE SODIUM.

L'emploi de ces deux hormones injectées à la dose de 5 mg par jour ou celui du NaCl ajouté à l'eau de boisson n'apporte aucun fait susceptible d'être mentionné. Le développement des jeunes ratons est aussi médiocre que celui des rats dont les mères sont traitées par la cortisone seule.

2. — INFLUENCE DE LA THIAMINE.

La thiamine injectée à la dose de 15 mg tous les jours ne corrige pas les troubles provoqués par la cortisone. Les rats sont sous développés par rapport aux témoins, bien que leur estomac contienne des quantités normales de lait. La mortalité chez ces ratons est voisine de celle observée précédemment, de même leur pelage est terne et peu fourni.



Des résultats qui viennent d'être exposés nous pouvons retenir que la surrénale des nouveau-nés, tout en étant atrophique, est capable d'être stimulée par l'ACTH. L'hormone corticotrope hâte sa croissance et efface rapidement les effets de la cortisone. Néanmoins, et malgré la réparation anatomique de la surrénale, l'action nocive de la cortisone continue à se manifester. Il ne semble pas que le défaut

de développement des nouveau-nés soit directement lié à l'hypocorticisme.

Par ailleurs nos essais en vue de trouver une substance capable de corriger les effets nocifs de la cortisone sur la femelle gestante et allaitante se sont avérés infructueux.

Nous n'avons pas examiné l'influence de certaines autres substances telles que, l'extrait embryonnaire, le liquide amniotique et l'extrait de culture de tissus, substances préconisées par plusieurs auteurs. Ainsi GROSSFELD (1954) a observé que l'adjonction d'extrait embryonnaire au milieu de culture empêche l'action inhibitrice de l'hydrocortisone sur la croissance des fibroblastes. MONTGOMERY et coll. (1954) ont vu que le liquide amniotique s'oppose à l'inhibition de la cicatrisation cutanée induite par la cortisone et aussi au ralentissement du développement des poussins traités par la cortisone. Récemment le même auteur (1955) a constaté que des extraits de culture de tissus s'opposent également à l'action de la cortisone sur la cicatrisation.

Dans une autre série d'expériences nous avons examiné l'influence des substances dites antagonistes de la cortisone sur le nouveau-né.

DEUXIEME PARTIE.

ADMINISTRATION AUX JEUNES RATS DE CORTISONE ET DE SUBSTANCES RÉPUTÉES ANTAGONISTES.

CHAPITRE PREMIER.

ACTION DE LA CORTISONE SUR LE RAT NOUVEAU-NÉ.

L'influence de l'administration de cortisone chez le jeune rat a été examinée par de nombreux auteurs et LEROY dans sa thèse de sciences (1952) en a fait une étude très détaillée. Il nous paraît donc inutile de revenir sur ces données, nous rapporterons uniquement les résultats qui nous permettront d'apprécier l'influence des différentes substances essayées en vue d'atténuer la nocivité de la cortisone.

I. — Action de la cortisone.

Les portées d'animaux normaux sont divisées, dans les 12 heures qui suivent la naissance, en deux lots : une moitié des nouveau-nés est traitée par la cortisone, l'autre sert de témoins. Les deux groupes sont allaités par la même mère, ce qui permet d'éliminer les variations individuelles inhérentes aux nourrices.

L'acétate de cortisone est injecté par voie sous-cutanée tous les deux jours à la dose de 1,25 mg.

La cortisone s'avère extrêmement nocive pour le nouveau-né et provoque, comme le montre le graphique 9, une inhibition rapide de la croissance.

La majorité des animaux ne résiste que quatre jours au traitement. Au cours des cinq expériences successives, la survie maxima de ces ratons n'a pas dépassé 7 jours. Pendant les 4 à 5 premiers jours les petits traités têtent bien, leur estomac est plein de lait. Cependant leur poids n'augmente pas et ils dépérissent. Vers le 6^e jour, les petits ne semblent plus avoir la force de têter, ils meurent à l'âge de 7 jours (planche V, fig: 1). A 6 jours, le poids des animaux traités est de 50 % inférieur à celui des frères de lait témoins.

Il apparaît donc que la cortisone exerce une inhibition plus marquée sur le développement lorsqu'elle est injectée directement au

nouveau-né que lorsque celui-ci subit ses effets par l'intermédiaire du sang ou du lait maternel.

C'est en vue de trouver des substances capables d'atténuer chez le nouveau-né la nocivité de la cortisone que nous avons associé à l'hormone corticale différentes substances réputées antagonistes de celle-ci.

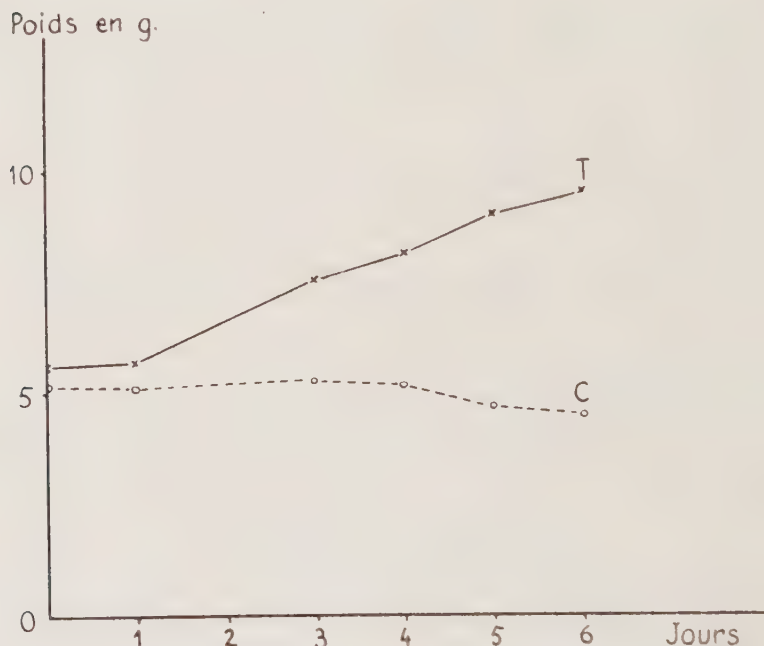


FIG. 9. — Inhibition rapide de la croissance de rats normaux traités par la cortisone dès la naissance.

II. — Action de la cortisone associée à différentes substances.

Comme nous le verrons, la thiamine et l'hormone somatotrope ont un peu atténué les effets de la cortisone tandis que la testostérone a au contraire accru sa nocivité.

Nous donnerons un bref compte rendu des expériences négatives et décrirons avec plus de détails les expériences faites avec l'hormone somatotrope.

1. — CORTISONE + VITAMINE B₁₂.

La même dose de cortisone a été donnée tous les deux jours et 5 µg de vitamine B₁₂ ont été injectés également tous les deux jours en alternant les deux traitements.



PLANCHE V.

1. — Influence de la cortisone injectée au nouveau-né. Ratons de 6 jours, témoin à droite. Les traités présentent un aspect chétif caractéristique.
2. Influence de l'hormone corticotrope injectée tous les jours au nouveau-né. Rats de 14 jours. Témoin à gauche, traités à droite. La croissance est ralentie, mais bien meilleure qu'après administration de cortisone.

De même que précédemment, cinq portées sont divisées en deux lots. Les animaux traités ont du lait dans l'estomac, mais leur poids ne se modifie pas. A 4 jours, il est le même qu'à leur naissance et les rats meurent à l'âge de 5 ou 6 jours.

2. — CORTISONE + DÉSOXYCORTICOSTÉRONÉ.

Par alternance avec la cortisone, la désoxycorticostérone a été injectée à raison de 0,5 mg tous les deux jours. La désoxycorticostérone étant en suspension huileuse, des quantités équivalentes d'huile ont été injectées aux rats témoins.

Trois portées ont été ainsi traitées ; les témoins se développent normalement malgré l'injection d'huile alors que leurs frères injectés avec de la cortisone et de la désoxycorticostérone n'augmentent pas ou peu de poids. La survie fut un peu plus longue dans une portée ; les rats ne sont morts qu'à 10 jours et leurs poids était alors de 53 % inférieur à celui des témoins. Pour les deux autres groupes après 6 jours, il n'y avait pas de survivants.

3. — CORTISONE + TESTOSTÉRONÉ.

Tandis que la vitamine B₁₂ et la désoxycorticostérone ne modifient pratiquement pas les effets nocifs de la cortisone, la testostérone au contraire les aggrave.

Le propionate de testostérone a été administré à la dose de 0,5 mg ; comme pour la désoxycorticostérone les injections sont faites par voie sous-cutanée un jour sur deux, en alternance avec la cortisone.

La testostérone est mal supportée et dès la première injection on observe une mortalité plus forte que chez les nouveau-nés recevant seulement la cortisone. Pratiquement aucun animal n'a supporté plus de deux piqûres. Ainsi la survie des rats traités par l'association testostérone-cortisone est en général de deux à trois jours inférieure à celle des animaux recevant uniquement de la cortisone.

LÉGENDE DE LA PLANCHE VI.

1. — Influence de l'hormone corticotrope injectée à des rats issus de mère traitée par la cortisone pendant la gestation et élevés par une mère normale (à gauche) ; à droite, frère de lait témoin.
La différence de croissance persiste malgré la stimulation corticotrope.
2. — Influence de l'hormone corticotrope injectée à de jeunes rats allaités par des mères traitées par la cortisone dès la parturition. Rats d'un mois, témoin au centre.
Le ralentissement du développement persiste malgré la stimulation corticotrope.
3. — Influence de l'hormone somatotrope sur l'inhibition cortisonique de la croissance du rat impubère. Rats de 40 jours. A gauche, rat traité par la STH, au centre rat témoin, à droite rat traité simultanément par la STH et la cortisone.
L'hormone somatotrope ne s'oppose que très partiellement à l'inhibition induite par la cortisone.
4. — Influence de la thiamine injectée à des rats nouveau-nés en alternant avec le traitement cortisonique. Rats de 12 jours, à gauche traité, à droite témoin.

4. — CORTISONE + CHLORURE DE SODIUM.

Des injections sous-cutanées de 0,05 cc d'une solution à 16 % de Na Cl furent bien supportées mais n'augmentèrent pas la survie.



PLANCHE VI.

5. — CORTISONE + THIAMINE.

La thiamine fut injectée à la dose de 1,5 mg un jour sur deux, dès la naissance. Nous avons commencé la première injection avant le traitement par la cortisone.

Six portées furent divisées en deux lots. Les résultats sont représentés dans le graphique 10, qui montre, par rapport aux animaux uniquement traités par la cortisone, d'une part une augmentation pondérale, de l'autre une prolongation de la survie (planche VI, fig. 4).

Cependant si la thiamine atténue les conséquences néfastes de la cortisone, l'emprise de cette dernière reste considérable. A 6 jours la différence de poids par rapport aux témoins est déjà de 44 % et vers le 9^e jour on assiste à un déclin rapide au point que par portée un ou deux rats seulement atteignent l'âge de 11 jours.

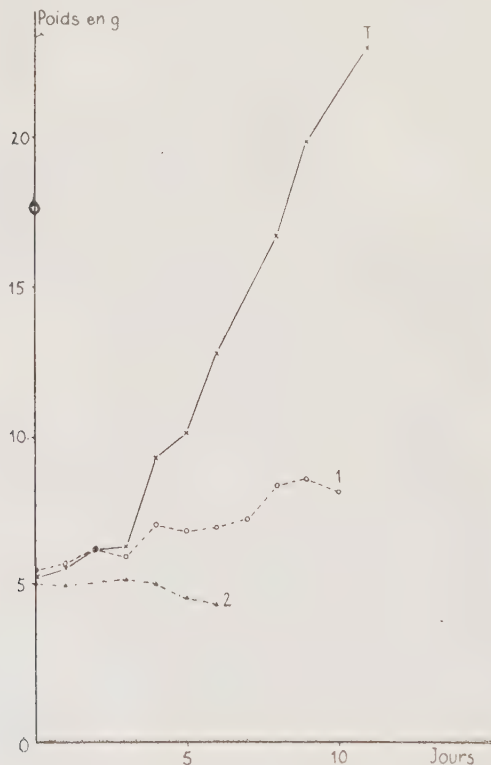


FIG. 10. — Courbe de poids de rats témoins (T), de rats traités par l'association cortisone + thiamine (1) et de rats traités par la cortisone (2). La thiamine ne corrige que très partiellement l'inhibition induite par la cortisone.

Pensant que la quantité de thiamine injectée n'était peut être pas suffisante pour compenser l'effet nocif de la cortisone nous avons augmenté la dose. Dans ces conditions les rats sont morts très peu de temps après la piqûre.

6. — CORTISONE + HORMONE SOMATOTROPE.

L'antagonisme qui existe entre les propriétés métaboliques de l'hormone somatotrope et les glucocorticoides laissait espérer que son adjonction pourrait compenser les effets de la cortisone. Cet espoir n'a été que partiellement justifié par l'expérience.

Sans entrer dans les détails de ce problème, rappelons que l'hormone somatotrope augmente l'anabolisme protéique et favorise l'assimilation des protéines. Par cette action, fondamentale pour les phénomènes de croissance, l'hormone somatotrope s'oppose à l'action catabolique de la cortisone. SELYE (1951) a montré que la S.T.H. s'oppose aussi aux phénomènes cataboliques qui apparaissent au cours des agressions et qui sont dus à une hypersécrétion d'hormone corticotrope. Dans ses recherches sur la cortisone SELYE (1952) a également constaté que l'injection de S.T.H. supprime complètement toutes les manifestations infectieuses qui surviennent habituellement au cours des traitements cortisoniques. Le même auteur pense que la S.T.H. permettrait au rat de supporter des doses élevées de cortisone qui seraient autrement fatales.

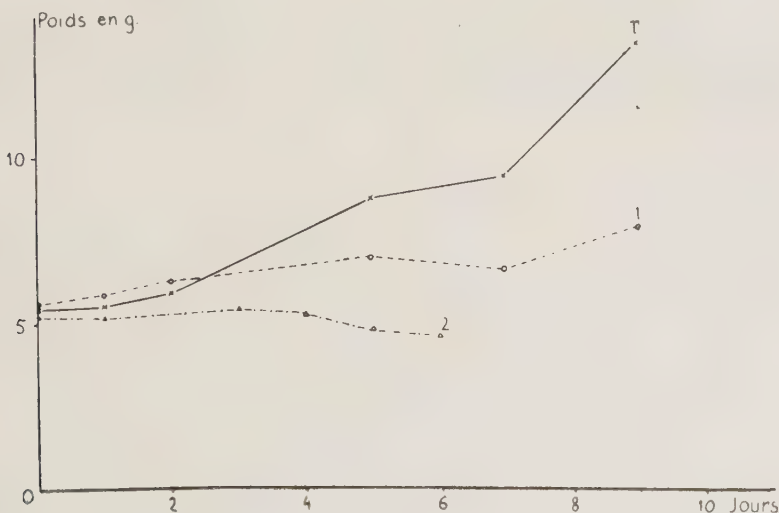


FIG. 11. — Courbe de poids de rats témoins (T), de rats traités par l'association cortisone + hormone somatotrope (1) et de rats traités par la cortisone (2). L'hormone somatotrope ne corrige que partiellement l'inhibition de croissance et prolonge un peu la survie.

WILHELM (1955) a vu que l'hormone somatotrope s'oppose à certaines réactions sanguines induites par la cortisone. Ainsi 1 mg de S.T.H. s'opposerait aux effets de 2,5 mg de cortisone sur le taux des éosinophiles et la perméabilité capillaire. Chez l'homme, la S.T.H. serait également capable de s'opposer à certains effets nocifs de la cortisone SHAPER (1955).

Nous avons injecté l'hormone somatotrope un jour sur deux à la dose de 0,5 U.I. en alternant, comme pour les précédents essais, avec la cortisone.

Ce traitement stimule la croissance et prolonge la survie en moyenne de 4 à 5 jours. Les mortalités s'échelonnent entre les 8^e et 13^e jours au lieu des 5^e et 6^e jours pour les rats traités uniquement par la cortisone. La courbe de poids, tout en restant toujours supérieure à celle de rats traités par la cortisone, est très inférieure à celle des témoins. A 7 jours la différence est de —30 % et à 9 jours elle est de —49 %. Graphique 11.

Parmi les substances essayées, la thiamine et l'hormone somatotrope, sont les seules qui se soient montrées capables d'améliorer la croissance des rats traités simultanément avec la cortisone.

L'efficacité relativement limitée de la S.T.H., qui contraste avec les résultats obtenus par SELYE, pourrait être due à la différence des conditions expérimentales et notamment à l'âge trop jeune de nos animaux. On sait en effet que chez le rat la fonction somatotrope devient vraiment importante vers l'âge de 12 à 15 jours.

Aussi avons nous été conduit à faire des traitements associés d'hormone somatotrope et de cortisone sur des rats de 20 jours. Les résultats obtenus avec la thiamine nous ont également incité à examiner ses effets sur des rats du même âge.

CHAPITRE II.

INFLUENCE DE L'HORMONE SOMATOTROPE SUR LE RAT JUVÉNILE TRAITÉ PAR LA CORTISONE.

Dans ce chapitre nous examinerons les effets comparatifs de la thiamine et de l'hormone somatotrope sur des rats de 20 j. traités par la cortisone.

I. — Association cortisone-thiamine.

Quatre groupes de rats sont divisés en deux lots, l'un sert de témoins, l'autre reçoit tous les jours en injection sous-cutanée 2,5 mg de cortisone et 5 mg de thiamine. Dans une série nous avons complété ce traitement par des injections quotidiennes de 40 mille unités de pénicilline.

Dans l'ensemble les résultats furent moins bons que chez le nouveau-né. L'adjonction de thiamine n'améliore pas la croissance. Dans le groupe recevant de la pénicilline, les rats ont cependant survécu 28 jours, c'est-à-dire 8 jours de plus qu'avec l'association cortisone thiamine. Mais le poids de ces rats était de 68 % inférieur à celui de leurs frères témoins.

Les raisons de l'inefficacité de la thiamine ne sont pas claires. Mais il est à remarquer que ces rats, qu'ils aient été ou non traités par la pénicilline, présentaient des foyers infectieux.

II. — Association cortisone + hormone somatotrope.

Les deux hormones cortisone et S.T.H. ont été injectées simultanément tous les jours aux doses de 2,5 mg pour la cortisone et de 1 U.I. pour l'hormone somatotrope. Puis à partir du 7^e jour la dose de somatotrope est doublée car on sait que l'efficacité de la S.T.H. décroît avec la prolongation du traitement.

Les rats sont laissés avec leurs mères et on commence le traitement à 20 jours. Neuf portées différentes ont servi à cette étude. Quatre lots de jeunes rats sont faits en général au sein d'une même portée ; les conditions de nourriture étant les mêmes, aucun facteur autre que les injections n'intervient donc dans les réactions observées.

Pour certaines femelles, le nombre des petits n'était pas suffisant pour la division en quatre lots, nous avons modifié les combinaisons mais dans toutes les portées nous avons laissé des rats témoins. Les quatre lots sont les suivants : 1) témoins — 2) traités par la cortisone — 3) traités par l'hormone somatotrope afin de vérifier son action — 4) traités par l'association cortisone, hormone somatotrope. Le traitement a duré trois semaines environ.

Résultats. — L'examen du graphique 12 qui résume l'évolution du poids des quatre groupes de rats montre d'une part que l'inhibition cortisonique est très rapide, de l'autre que l'adjonction d'hormone somatotrope n'améliore que d'une façon peu sensible les effets nocifs de la cortisone. Le pouvoir antagoniste de la S.T.H. à l'égard de la cortisone n'est guère plus marqué que chez le nouveau-né.

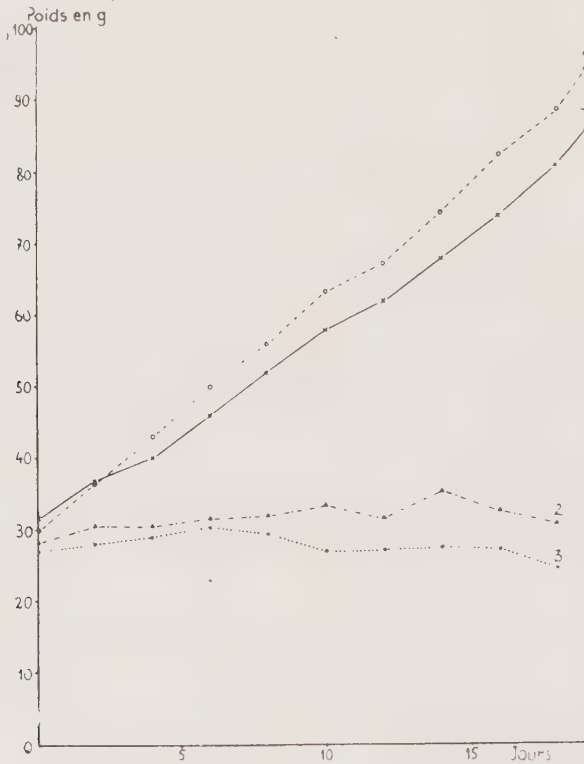


FIG. 12. — Influence de l'hormone somatotrope sur des rats de 20 jours. T = témoins. 1 = Rats traités par la STH. 2 = Rats traités par l'association cortisone + STH. 3 = Rats traités par la cortisone. L'action de l'hormone somatotrope n'est pas meilleure que chez le très jeune rat.

Ainsi, même chez le rat juvénile, nous n'avons pas pu obtenir une réparation des effets de la cortisone comme le laissaient espérer les observations de SELYE (1952). Cette différence de résultats pourrait être due à la qualité de l'hormone somatotrope utilisée. Cependant cette préparation somatotrope s'est avérée active puisque la courbe de croissance des rats traités par la somatotrope a été toujours supérieure à celle des témoins (planche VI, fig. 3, voir p. 61).

L'examen macroscopique de ces rats fournit une explication plus plausible de la faible protection obtenue par l'emploi de l'hormone somatotrope. En effet chez presque tous les animaux traités soit par la cortisone, soit par l'association cortisone S.T.H., on découvre à l'autopsie des petits abcès disséminés dans le foie, le rein, le poumon et l'intestin. Plusieurs rats font des infections généralisées et meurent à la suite de péritonite. Or SELYE (1952) signale précisément que l'injection de S.T.H. empêche le développement des infections observées sous l'influence de la cortisone et de l'A.C.T.H.

La présence des suppurations nous a incité à répéter sur quatre portées supplémentaires l'expérience qui vient d'être décrite en injectant simultanément 40 mille unités de pénicilline par jour. Ce traitement n'a été que d'une efficacité temporaire et sporadique. La courbe de croissance de la majorité des rats traités par l'association cortisone + S.T.H. et pénicilline est dans les premiers jours un peu meilleure mais redevient rapidement analogue à celle de l'expérience précédente. La mortalité de ces rats est généralement retardée de deux ou trois jours par rapport au groupe ne recevant pas d'antibiotique mais elle devient par la suite aussi importante que chez ce dernier.

A l'autopsie les viscères renferment des abcès diffus. Seuls trois rats qui avaient une croissance meilleure ont échappé pendant 20 jours à l'infection.

En confrontant les résultats de ces deux expériences on a l'impression que l'inhibition cortisonique de la croissance est étroitement liée à la diminution de la résistance aux infections. Lorsque les processus infectieux peuvent être retardés, comme dans notre dernière observation la croissance est meilleure et la survie se trouve allongée.

Bien que dans nos expériences l'action de l'hormone somatotrope ne soit que transitoire les faits observés nous conduisent à penser que la diminution de la résistance aux infections pourrait être une des causes essentielles non seulement de la fragilité, mais aussi du défaut de croissance des rats traités par la cortisone.

On sait depuis longtemps que la cortisone amoindrit les réactions de défense de l'organisme. TIMIRAS (1951) HELLER (1955) ont montré que la cortisone inhibe l'activité du S.R.E. et diminue la capacité phagocytaire des macrophages et CRABBE (1954) a vu d'autre part, chez le lapin, que la diminution de l'activité phagocytaire est encore plus marquée pendant les 15 jours qui suivent la suppression de la cortisone. Enfin KILBOURNE (1955) a constaté que la cortisone inhibe la formation des anticorps et peut même supprimer l'immunité acquise à certains agents microbiens.

De ces observations on peut rapprocher la constatation de CHEDID (1954). L'auteur montre que la cortisone amoindrit normalement la résistance de l'animal aux *Salmonella* alors qu'elle n'exerce pas cette action pendant la gestation.

On est alors conduit à se demander si la différence de comportement du fœtus et du nouveau-né à l'égard de la cortisone n'est pas précisément liée à des phénomènes de cet ordre plutôt qu'à la sup-

pression d'un facteur de croissance spécifique. S'il en était ainsi on comprendrait mieux pourquoi parmi les substances essayées qui compensaient soit les troubles du métabolisme protéique, soit la déficience cortico-surrénale, aucune d'elle ne se soit avérée capable de s'opposer à l'inhibition cortisonique de la croissance. L'hypothèse d'une altération du mécanisme de résistance dans le déterminisme des troubles de la croissance serait également susceptible d'expliquer pourquoi le fœtus qui bénéficie de l'immunité de la mère supporte des quantités importantes de cortisone sans dommage apparent. Livré à lui-même, le nouveau-né perd cette protection et subit rapidement l'effet nocif de la cortisone.

TROISIEME PARTIE.

ACTION DE L'HORMONE CORTICOTROPE.

Les résultats exposés dans les deux premières parties de ce travail nous ont révélé les répercussions de la cortisone sur le développement fœtal et post-natal. Si le fœtus paraît relativement peu souffrir du traitement cortisonique qui ne provoque aucune malformation, son développement est cependant gravement compromis.

Les essais entrepris en vue de corriger les effets nocifs de la cortisone par différentes substances considérées antagonistes de l'hormone surrénalienne s'étant avérés infructueux, il a paru nécessaire d'orienter nos expériences dans une autre direction. Puisque les effets thérapeutiques de l'hormone corticotrope sont très voisins de ceux obtenus avec la cortisone, il semblait nécessaire de voir si on ne pouvait pas obtenir les effets recherchés en clinique sans encourir les risques présentés par la cortisone.

Nous avons, pour nos expériences avec l'hormone corticotrope, essayé d'opérer dans des conditions analogues à celles exposées pour la cortisone. La dose d'A.C.T.H. a été choisie sur la base de ses équivalences thérapeutiques avec la cortisone, selon lesquelles une unité d'A.C.T.H. équivaut à 2,5 mg de cortisone.

Rappelons brièvement les travaux antérieurs.

Si la cortisone a été employée par différents auteurs sur plusieurs espèces, l'hormone corticotrope a fait l'objet d'une expérimentation beaucoup plus restreinte.

Jost (1950-1951) a constaté que certaines préparations d'A.C.T.H. injectées à des fœtus de rat (de 17 jours) ou de lapin produisent des hémorragies suivies de lésions dégénératives des extrémités des pattes, de la queue ou de la langue. L'auteur, qui a pu obtenir des lésions similaires par injection de vasopressine, pense que l'activité tératogène des préparations corticotropes utilisées est liée à des contaminants de vasopressine ou de principe antidiurétique.

L'hormone corticotrope semble bien supportée par la souris gestante (GLAUBACH et coll. 1951). Des traitements corticotropes institués 8 à 10 jours avant la mise bas ne modifient pas l'évolution de la gestation. Les nouveau-nés sont normaux et survivent plus de 100 jours.

Des observations plus complètes ont été faites sur le Macaque (*Macacus Rhesus*). Injectant 20 mg d'A.C.T.H. à des femelles gestantes pendant les 67 à 17 jours qui précèdent la mise bas, SCHMIDT et Coll. (1954) constatent 3 avortements sur 7 femelles gestantes. La

gestation des quatre autres femelles semble avoir été normale de même que leur progéniture.

En clinique humaine les résultats sont variables. Tandis que MARGULIS et coll. (1953-1954) considèrent l'A.C.T.H. comme moins nocive que la cortisone chez la femme enceinte, VARANGOT (1955) croit au contraire que la cortisone est plus indiquée.

Dans l'ensemble l'opinion des auteurs sur l'influence de l'hormone corticotrope sur la gestation reste divisée et ne permet pas de tirer des conclusions valables.

CHAPITRE PREMIER.

INFLUENCE DE L'HORMONE CORTICOTROPE SUR LA RATE GESTANTE.

L'hormone corticotrope commerciale a été administrée à deux groupes de femelles à la dose de 8 U.I. du 6^e au 16^e jour de la gestation. Les animaux ont été pesés au début, au milieu et à la fin de la gestation et les recherches de sucre dans les urines ont été faites les 10^e, 14^e, et 16^e jours.

Un groupe de femelles fut sacrifié le 20^e jour, alors que pour les autres on attendit la mise bas. Les glandes endocrines des mères et des fœtus ont été examinées dans les mêmes conditions que lors des expériences effectuées avec la cortisone.

A en juger par l'état général le traitement est bien supporté, on ne note aucune mortalité chez ces rates, cependant leur augmentation pondérale est en moyenne de 8 à 10 % inférieure à celle des mères témoins. Aucune trace de glucose n'est décelée dans les urines.

I. — Résultats obtenus au 20^e jour de la gestation.

Cinq mères sont sacrifiées à cette date. Une n'a qu'un embryon et quatre nodules de résorption, les quatre autres ont des portées normales de 7 à 9 fœtus. Tous sont bien constitués, vigoureux et leur poids est pratiquement normal. Pour 35 fœtus le poids moyen est de 2 gr 05 contre 2 gr 12 pour les témoins. Nous n'avons observé ni anomalies, ni lésions vasculaires.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.

Nous examinerons successivement les glandes endocrines des mères et des fœtus.

1. — GLANDES ENDOCRINES DES MÈRES.

L'ovaire ne diffère de celui des rates témoins que par un aspect plus actif des corps jaunes. Leur taille ne paraît pas modifiée mais les cellules renferment plus d'enclaves lipidiques que normalement, ce qui suggère une libération accrue de prolactine hypophysaire (planche VII, fig. 3 et 6, voir p. 77).

Surrénale. — La cortico-surrénale présente des signes de stimulation, déjà prévisible par l'augmentation pondérale de la glande. Le poids des surrénales de ces cinq rates, comparé à celui de femelles gestantes témoins est de 55 % supérieur.

La fasciculée est hypertrophiée et présente une hyperplasie cellulaire. Sur des coupes colorées par le soudan noir, on note une déplé-

tion des enclaves sondanophiles au niveau de la fasciculée et de la réticulée. Ces enclaves apparaissent dans la glomérulée sous forme de grosses gouttelettes alors qu'elles sont dispersées en fines gouttelettes dans la fasciculée.

L'étude des autres glandes endocrines, faites selon des techniques courantes, n'a pas révélé de modifications notables.

2. — EXAMEN HISTOLOGIQUE DES FŒTUS.

Pour quatre fœtus nous avons coupé en série les régions surrénalienne et gonadique, pour six autres nous avons disséqué les surrénales et les gonades.

Surrénale. — Nous n'avons pas décelé de différences marquées entre la cortico-surrénale des animaux traités et celle des animaux témoins. Les trois zones corticales sont bien différenciées, les sinusoides sont très larges et il existe encore une faible intrication des cellules corticales dans la médullaire. Les surrénales des fœtus traités n'ont présenté aucun signe d'atrophie comparable à ceux observés par SCHMIDT et coll. (1954) sur des fœtus de Macaque issus de mères traitées par l'A.C.T.H. pendant une partie de la gestation.

Gonades. — On n'a pu déceler de différences par rapport aux témoins ni chez le mâle ni chez la femelle. Le développement des gonades et du tractus génital est normal.

Le traitement par l'hormone corticotrope ne semble donc pas induire de modifications notables durant la gestation. Il nous faut examiner s'il en est de même pour la parturition et la croissance des nouveau-nés.

II. — Etude à la mise bas.

Pour 10 femelles nous avons attendu la naissance, afin de connaître la durée de gestation : cinq ont mis bas spontanément le 22^e jour, trois ont présenté un retard de 24 heures et deux ont été ouvertes par césarienne le 22^e jour pour l'étude histologique des organes.

Le nombre des petits de chaque portée est normal, ce qui laisse supposer qu'aucune résorption ne s'est produite : les frottis vaginaux de ces rates n'ont d'ailleurs jamais présenté d'anomalies. De plus les deux rates ouvertes par césarienne n'ont aucun nodule de résorption. Le poids moyen des nouveau-nés est de 4 g 97 au 22^e jour contre 4 g 83 pour les rats témoins.

Le tableau 10 résume les résultats obtenus à la naissance.

Par conséquent si l'hormone corticotrope perturbe la mise bas c'est dans une proportion plus faible que la cortisone et elle ne modifie pas le poids des nouveau-nés.

ETUDE HISTOLOGIQUE.

L'analyse histologique des organes de la mère et des nouveau-nés n'a révélé aucune particularité notable, par rapport à l'examen fait sur les animaux sacrifiés au 20^e jour de la gestation,

TABLEAU X.

			Nombre d'embryons	Poids moyen des embryons
10 rates	Naissance au 22 ^e jour	5	8	4,97 g
			9	4,62 g
			7	5,08 g
			8	4,70 g
			8	5,47 g
	Césarienne au 22 ^e jour	2	9	5,00 g
			9	4,74 g
	Naissance au 23 ^e jour	3	6 morts	
			3 dévorés en partie	
			4 mauvais état	

Signalons cependant que les corps jaunes revêtent un aspect plus actif et renferment beaucoup plus de cellules claires bourrées d'encaves lipidiques qu'au 20^e jour. (Planche VI, fig. 6).

Les surrénales des fœtus ont le même aspect que chez les témoins et sur trois glandes coupées à la congélation la répartition des lipides était normale.

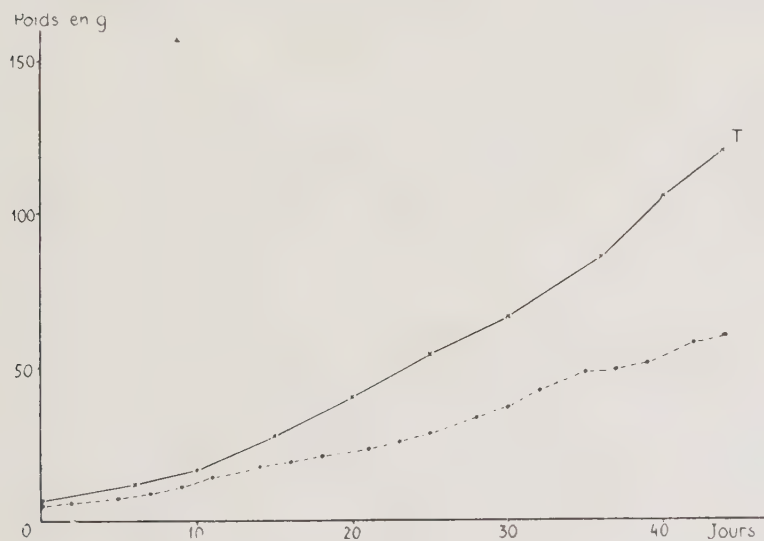


FIG. 13. — Poids moyen de rats issus de mères traitées par l'hormone corticotrope pendant la gestation.

III. — Croissance post-natale.

Sur les cinq femelles qui mirent bas spontanément, trois seulement élevèrent leur progéniture. Les deux autres rates dévorèrent leurs petits entre le 4^e et le 6^e jour.

Parmi les survivants dont l'aspect général semble satisfaisant on note plusieurs morts échelonnées : trois vers le 6^e-7^e jour, deux au 15^e jour, deux au 30^e jour, puis à partir de ce moment les jeunes rats sont en mauvais état, ont l'air souffreteux, maigrissent et meurent en majeure partie entre le 45^e et le 50^e jour. Quatre rats seulement survivent au delà de trois mois.

La courbe de poids (graphique 13) montre que la croissance de ces ratons est ralentie. La différence pondérale par rapport aux témoins s'accroît, au 20^e jour elle est de 44 % et atteint 50 % au 40^e jour.

Le développement sexuel est également en retard sur celui des témoins.

De l'analyse de ces observations on peut constater que la croissance post-natale, tout en étant manifestement ralentie, se trouve moins inhibée qu'après traitement cortisonique.

Le fait le plus marquant dans l'évolution de ces rats réside dans la forte mortalité qui se poursuit au delà du sevrage.

L'analyse des causes impliquées dans les troubles de la croissance et la fragilité de ces rats, nous ont amené à examiner d'une part l'action de l'A.C.T.H. sur le développement mammaire, de l'autre son influence sur la lactation.

CHAPITRE II.

INFLUENCE DE L'HORMONE CORTICOTROPE SUR LE DÉVELOPPEMENT MAMMAIRE ET L'ALLAITEMENT.

Dans ce chapitre seront exposées les données recueillies par l'étude morphologique de la glande mammaire des rates traitées par l'A.C.T.H. pendant la gestation et les répercussions des traitements corticotropes sur l'allaitement de mères témoins.

I. — Glande mammaire.

Les données sur les relations entre l'hormone corticotrope et le développement de la glande mammaire sont rares. D'après une étude sur le rat intact et hypophysectomisé et des expériences de parabiose, JACOBSON (1949), conclut que l'A.C.T.H. n'est pas indispensable pour le développement mammaire. FOLLEY (1954) pense que l'A.C.T.H., tout en n'ayant pas d'action galactopoétique, est indispensable pour le maintien d'une bonne lactation. FLUX et coll. (1954) expérimentant sur la vache, constatent que l'A.C.T.H. a une influence défavorable sur la lactogénèse. Des injections quotidiennes de 100 à 200 U. I. d'hormone provoquent une diminution de 30 à 40 % de la production lactée.

La composition chimique du lait n'est que très légèrement modifiée. Le taux des protides et des lipides est à peine augmenté, celui du lactose est faiblement diminué. Il est à remarquer que cette inhibition de la lactogénèse est fugace et disparaît avec l'arrêt du traitement. Les observations de FLUX ont été confirmées par SHAW et coll. (1955).

Rappelons que chez la rate adulte JOHNSON et MEITES (1955) ont vu que l'hormone corticotrope stimule comme la cortisone le développement mammaire.

Nous n'avons pas connaissance d'observations effectuées sur la rate gestante, aussi décrivons nous avec quelques détails nos constatations, faites sur cinq mères au 20^e jour et trois au 22^e jour.

Au 20^e jour de la gestation la mamelle des rates traitées présente un développement lobulo-alvéolaire plus important que celui des témoins. Toutefois cette stimulation du développement n'est nullement comparable à celle observée après des traitements par la cortisone.

Les lobules glandulaires ont un aspect de grappe compacte et sont séparés les uns des autres par de larges espaces conjonctivo-adipeux. (Planche VII, fig. 9, voir p. 77). La majorité des lobules renferment des acini arrondis dont la lumière, relativement étroite, est occupée par un

produit de sécrétion éosinophile. Les canaux galactophores, déjà dilatés, renferment cette même sécrétion. A côté de ces acini à faible activité élaboratrice, on en trouve d'autres, de forme ovale, distendus par une abondante sécrétion au sein de laquelle on distingue de nombreuses gouttelettes lipidiques, indice d'un début de lactogenèse (planche VIII, fig. 3, voir p. 79).

L'hormone corticotrope exerce donc une légère stimulation sur le développement lobulo-alvéolaire et hâte dans une certaine mesure l'apparition des phénomènes de lactogenèse.

Au 22^e jour la mamelle présente un développement complet avec des acini et des canaux galactophores distendus par une abondante sécrétion riche en vacuoles chromophobes. Les espaces conjonctivo-vasculaires sont réduits et la vascularisation est importante. Bien que les acini des rates traitées soient souvent plus larges et paraissent renfermer plus de vacuoles lipidiques que ceux des glandes témoins, ces différences sont faibles.

Les causes du développement prématuré de la glande mammaire sous l'influence de l'hormone corticotrope sont probablement les mêmes que celles que nous avons discutées à propos de la cortisone : c'est-à-dire une libération accrue de prolactine hypophysaire. L'aspect présenté par les corps jaunes plaide en faveur de ce déterminisme. En effet si l'on compare les corps jaunes des témoins à ceux des animaux traités par la cortisone ou par l'A.C.T.H. on constate une certaine corrélation entre l'abondance des cellules lutéiniques à forte charge lipidique et la précocité du développement mammaire. A la plus forte abondance de ces cellules correspond le développement maximum de la mamelle.

II. — Influence de l'hormone corticotrope sur la lactation.

Comme pour la cortisone, l'hormone corticotrope a été injectée aux mères immédiatement après la mise bas aux mêmes doses que pendant la gestation. Six femelles ont été ainsi traitées à la dose quotidienne de 8 U.I. d'A.C.T.H.

LÉGENDE DE LA PLANCHE VII.

— Ovaires prélevés au 20^e jour de la gestation ($\times 20$). 1 : Rate témoin ; 2 : Rate traitée par la cortisone ; 3 : rate traitée par l'hormone corticotrope.

Les corps jaunes des rates traitées revêtent un aspect clair dû à une augmentation de leurs enclaves lipidiques.

— Ovaires prélevés au 22^e jour de la gestation : corps jaunes montrant la différence de la charge lipidique des cellules lutéiniques témoins (4), traitées par la cortisone (5), traitées par l'ACTH (6) ($\times 120$).

— Glandes mammaires prélevées au 20^e jour de la gestation ($\times 50$). 7 : témoin ; 8 : traitée par la cortisone ; 9 : traitée par l'ACTH.

Remarquez le très important développement lobulo-alvéolaire et la réduction des espaces conjonctivo-adipeux sous l'effet de la cortisone. Stimulation incontestable, mais moindre, sous l'effet de l'hormone corticotrope.

Le traitement est bien supporté ; bien que les mères maigrissent en moyenné de 10 à 12 % durant les 15 premiers jours, aucun de leurs petits ne meurt.

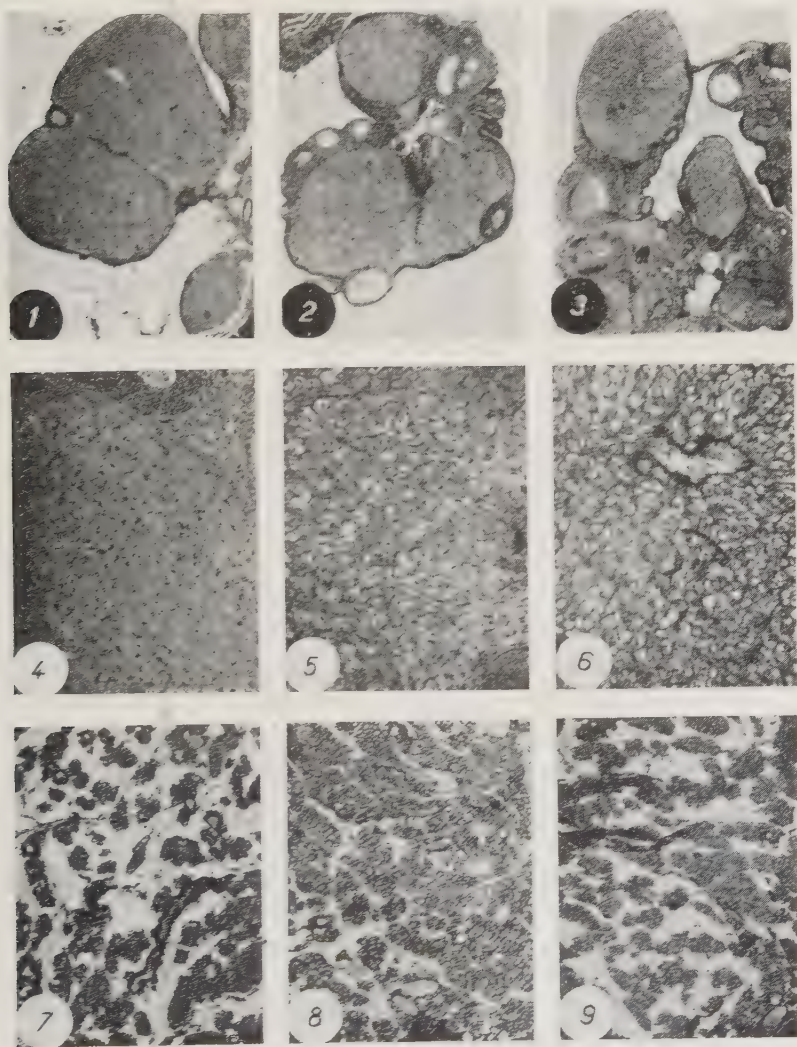


PLANCHE VII.

Le graphique 14 représente la moyenne des poids de trois portées distinctes. Sur ces courbes il apparaît une différence de 30 % entre les animaux traités et les animaux témoins. Cette différence se maintient pendant toute la durée de l'expérience.

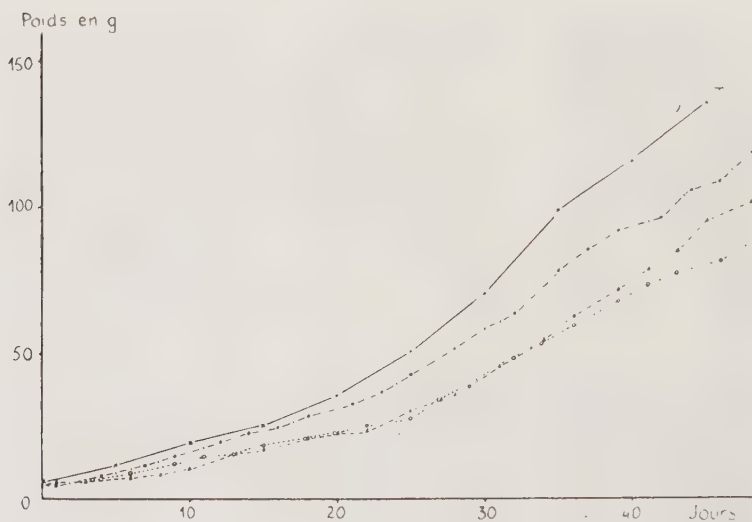


FIG. 14. — Développement de 3 portées de rats normaux élevés par des mères traitées par l'hormone corticotrope pendant l'allaitement. Faible inhibition de la croissance.

LÉGENDE DE LA PLANCHE VIII.

- Détail des glandes mammaires prélevées au 20^e jour de la gestation montrant la stimulation de la lactogénèse sous l'effet de la cortisone ($\times 105$).
 1. — Témoin ; 2. — Traitée par la cortisone.
 3. — Traitée par l'ACTH.

Notez la dilatation des acini pour la glande de la rate traitée par la cortisone et l'abondance des gouttelettes de colostrum. Pareils aspects ne s'observent chez les témoins qu'après la parturition. Légère stimulation des processus de lactogénèse sous l'effet de l'ACTH : acini plus larges et contenant plus d'enclaves que chez les témoins.

4. — Glande mammaire d'une rate traitée par la cortisone pendant l'allaitement. L'activité sécrétrice est normale et comparable à tout point de vue à celle des témoins ($\times 105$).

- 5 et 6. — Coupes transversales de fœtus de 20 jours passant au centre de la surrénale. 5 : témoin ; 6 : glande atrophiée d'un fœtus dont la mère est traitée par la cortisone ($\times 60$).

— Réactions de la surrénale de jeunes rats dont les mères sont traitées par l'hormone corticotrope pendant l'allaitement.

7. — Surrénale d'un raton de 10 jours avec intense activité mitotique dans la fasciculée externe ($\times 250$).

8. — Détail des mitoses ($\times 1000$).

9. — Surrénale d'un rat de 22 jours avec cortex hypertrophié ($\times 150$).

L'injection d'A.C.T.H. à la rate allaitante crée donc chez les jeunes une légère déficience traduite par un ralentissement de la croissance, mais elle n'affecte pas leur état général comme le fait la cortisone. Le pelage est brillant, bien fourni et la vivacité est normale. Le dévelop-

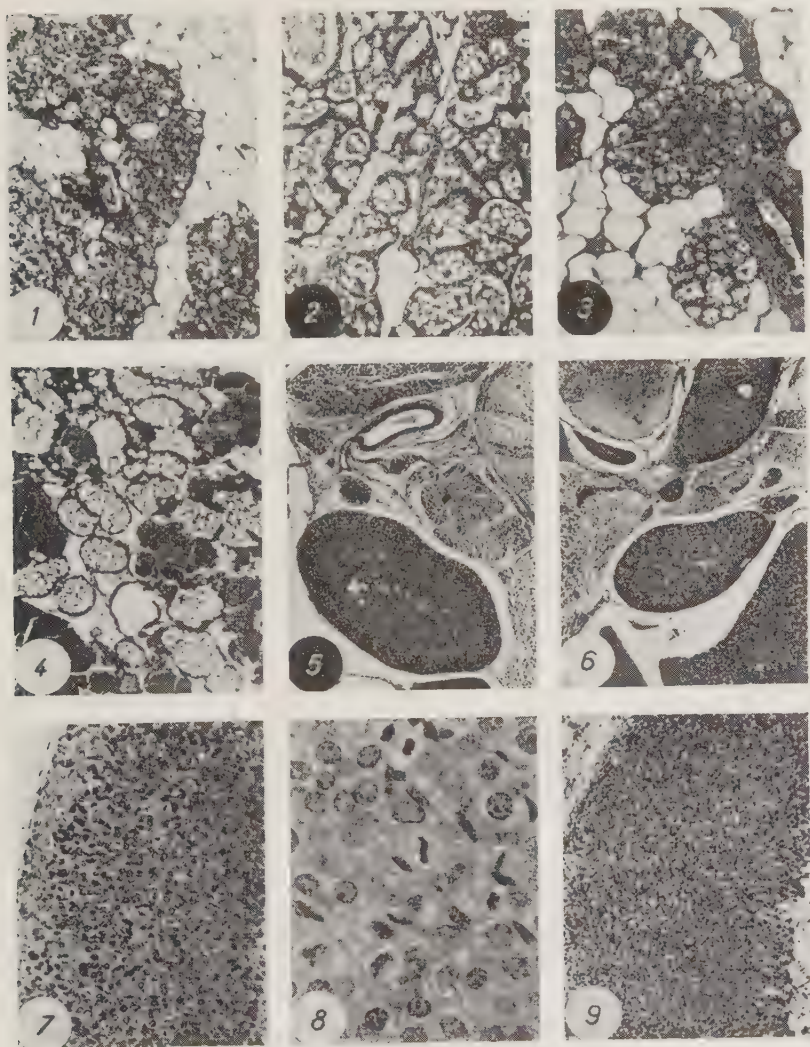


PLANCHE VIII.

pement sexuel présente tout au plus un léger retard : l'ouverture du vagin s'effectue 3 ou 4 jours plus tard que chez les témoins.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

Trois groupes de quatre animaux : deux mâles et deux femelles ont été sacrifiés à l'âge de 10 jours, 20 jours et 30 jours, afin de procéder à l'examen de l'estomac, de la surrénale et du tractus génital.

Pour l'*estomac* aucune altération de la muqueuse ne fut décelée. Il en est de même pour les *gonades* et le tractus génital qui présentent le même aspect que chez les témoins.

La *surrénale* par contre présente des modifications intéressantes.

Au 10^e jour on note une légère hypertrophie du cortex et une forte activité mitotique localisée surtout au niveau de la fasciculée externe. Cette activité est constante chez les quatre animaux et correspond certainement à une stimulation de la glande car jamais nous n'avons observé chez des témoins, même plus jeunes, une telle abondance de mitose (planche VIII, fig. 7 et 8).

Au 22^e jour la surrénale reste hypertrophiée (planche VIII, fig. 9) et on décèle encore des mitoses ; mais elles ne se trouvent guère que dans la glomérulée et en nombre restreint ; leur présence, dans la fasciculée externe est exceptionnelle. La glomérulée est très riche en lipides, la fasciculée et la réticulée en contiennent peu : état correspondant à celui des glandes stimulées.

Pour le tractus génital on observe à ce stade, un léger retard : la spermatogenèse et l'ovogenèse sont moins avancées que chez les témoins. Ce retard est plus net pour le testicule qui ne renferme que des spermatocytes alors que celui des témoins contient déjà quelques spermatides.

Au 30^e jour la surrénale présente encore des signes d'hyperactivité qui se traduisent par une plus grande épaisseur de la fasciculée et par une faible charge en lipides, mais il n'y a plus de mitoses.

Le léger retard du développement sexuel constaté à 20 jours se retrouve aussi chez les animaux de ce groupe, mais aucune modification importante n'est à signaler. Nous savons d'ailleurs que les frères de lait de ces animaux se sont par la suite normalement reproduits.

En résumé, exception faite d'un léger retard du développement sexuel qui correspond d'ailleurs au ralentissement de la croissance somatique, cet examen histologique n'apporte de révélation intéressante que celle de la stimulation marquée du cortex surrénal.

Lorsque l'on compare l'évolution de la croissance de rats issus de mères traitées par l'A.C.T.H. pendant la gestation à celle de rats dont les mères ne furent traitées qu'après la mise bas on constate une différence entre ces deux groupes d'animaux. En effet malgré des apparences de similitude, les ratons issus de mères traitées pendant la gestation meurent dans une forte proportion en cours d'expérience alors qu'aucun décès n'est survenu dans le groupe des mères allaitantes.

CHAPITRE III.

INFLUENCE DE L'HORMONE CORTICOTROPE INJECTÉE AUX RATS NOUVEAU-NÉS.

Les expériences sur la femelle gestante et allaitante ayant révélé que l'hormone corticotrope est infiniment moins nocive que la cortisone, il nous a semblé intéressant de comparer aussi les effets de ces deux hormones injectées directement au nouveau-né.

Comme pour la cortisone le traitement est institué dès la naissance. L'A.C.T.H. est administrée *un jour sur deux* à la dose de 0,8 U.I. c'est-à-dire à une dose thérapeutique équivalente à celle utilisée pour la cortisone.

Cinq portées furent divisées en deux lots : traités et témoins ce qui permet d'apprécier les variations inhérentes à la qualité de la nourrice.

Le traitement corticotrope est bien supporté, aucun raton ne meurt, et comme le montre le graphique 15 qui résume les résultats pondéraux, la croissance reste sensiblement normale.

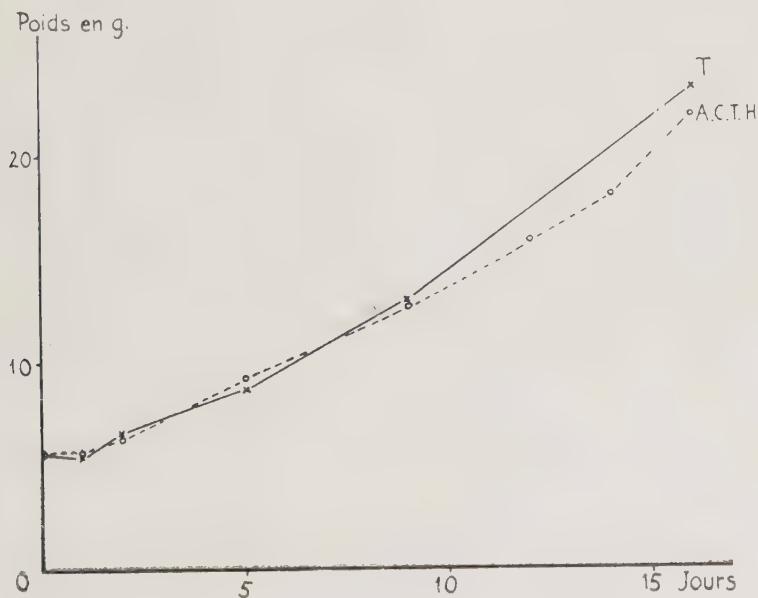


FIG. 15. — Influence de l'hormone corticotrope injectée 1 jour sur 2 à des rats nouveau-nés. Croissance pratiquement normale.

Il en est de même pour le développement sexuel qui est analogue à celui des témoins ; l'ouverture du vagin s'effectue normalement.

La croissance très bonne des trois premières portées étudiées nous incita à contrôler le pouvoir corticotrope des préparations utilisées et à prélever sur les deux portées suivantes la surrénale aux 6^e, 10^e, 12^e et 16^e jour du traitement.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

L'étude histologique nous révéla une stimulation de la cortico-surrénale qui atteste l'activité biologique de la préparation utilisée.

Au 6^e jour, c'est-à-dire après 3 injections d'A.C.T.H., les zones corticales sont bien indiquées, les sinusoides sont très dilatés et la fasciculée est plus large que dans la surrénale des témoins. La glomérulée contient une abondante charge de lipides, la fasciculée interne et la réticulée sont moins riches que normalement.

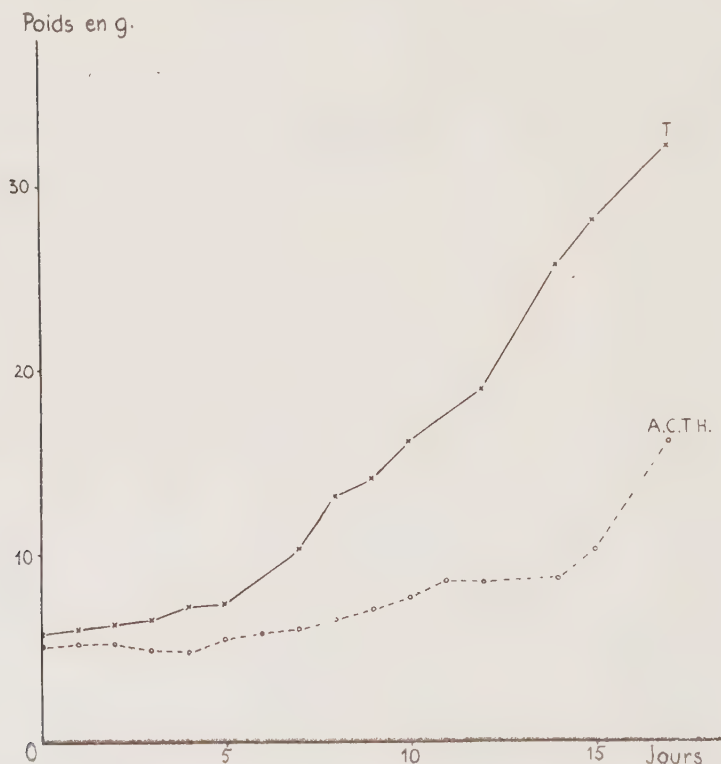


FIG. 16. — Influence de l'administration quotidienne d'hormone corticotrope à des rats nouveau-nés. Inhibition moyenne progressive de la croissance.

Aux 10 et 12^e jours l'hypertrophie du cortex est manifeste et on note une tendance à l'unification des trois zones avec une appréciable déplétion des lipides dans la partie profonde du cortex. L'uniformisation de la cortico-surrénale se retrouve sur les glandes prélevées au 16^e jour. On note aussi un éclaircissement des noyaux et une augmentation de la taille des cellules dans la fasciculée. Les cellules de cette zone contiennent peu de lipides sous forme de petites gouttelettes. Nous n'avons pas observé une augmentation de l'activité mitotique.

L'action de l'hormone corticotrope étant beaucoup plus fugace que celle de la cortisone, nous avons dans une deuxième série d'expériences, administré cette hormone à la même dose mais *tous les jours*.

Quatre portées furent ainsi traitées dès la naissance, en conservant dans chaque portée trois petits comme témoins.

Le graphique 16 fait apparaître une nette différence entre les témoins et les traités. Au 5^e jour la diminution pondérale est de 27 %, elle est de 40 % au 10^e jour et de 65 % au 15^e jour (planche V, fig. 2, voir p. 59). A partir du 9^e, 10^e jour on observe les premiers décès. La mortalité augmente surtout après le 15^e jour et au 18^e jour le nombre des survivants est réduit à trois. Ces derniers meurent le 20^e et le 21^e jour.

Les résultats de cette expérience rappellent les faits observés pour les nouveau-nés issus de mères traitées par l'A.C.T.H. pendant la gestation. Dans ce dernier cas, l'inhibition du développement est moins rapide, la survie plus prolongée, mais les jeunes rats sont fragiles comme lorsque l'A.C.T.H. est injectée tous les jours dès la naissance. Aussi a-t-on l'impression que l'inhibition de la croissance résulte davantage d'une perturbation du mécanisme de défense que d'un trouble d'assimilation.

Lorsque l'on compare les influences respectives de l'A.C.T.H. et de la cortisone, on constate que l'hormone hypophysaire est beaucoup moins nocive pour le nouveau-né que la cortisone. L'hormone corticotrope ne provoque une inhibition appréciable de la croissance que lorsqu'elle est injectée à « doses équivalentes » deux fois plus souvent que la cortisone. Même dans ce cas l'inhibition du développement est beaucoup moins marquée et la survie moyenne est trois fois plus longue qu'après traitement cortisonique.

DISCUSSION ET CONCLUSION.

Au terme de cet exposé nous essaierons de dégager les principaux faits qui découlent de nos observations. Lorsque cette étude a été commencée, il était difficile de se faire une opinion sur l'action de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur le développement fœtal et les répercussions ultérieures de ces hormones sur l'évolution du nouveau-né étaient pratiquement inconnues.

Tandis que chez les rates traitées par la cortisone on observe exceptionnellement des avortements et fréquemment des nodules de résorption voisinant avec des fœtus vivants, l'hormone corticotrope n'a jamais déterminé d'avortements : une mère sur quinze présente quelques nodules de résorption.

Cette différence d'action se manifeste aussi à l'égard du développement fœtal. Si les fœtus et les nouveau-nés examinés n'ont pas de malformations, il est néanmoins certain que la cortisone freine légèrement le développement fœtal, alors que celui-ci reste normal après administration de l'hormone corticotrope.

La très faible diminution pondérale des fœtus ou des nouveau-nés issus de mères traitées par la cortisone, et leur aspect apparemment normal ne laissaient guère prévoir que leur développement ultérieur se trouverait si fortement handicapé.

Or nos observations montrent que, si pendant la vie intra-utérine, la courbe de croissance est très voisine de celle des témoins, elle s'infléchit rapidement dès la naissance, traduisant l'inhibition presque complète des processus de croissance.

L'analyse des causes de la différence d'action de la cortisone et de l'hormone corticotrope sur la croissance fœtale et post-natale s'est avérée extrêmement complexe. Elle a été abordée par des expériences convergentes sur la femelle gestante, sur la femelle allaitante et sur des nouveau-nés ayant subi l'influence de ces hormones pendant leur vie embryonnaire ou seulement après la naissance.

Certes, on savait par des expériences de JOST (1951) et de LEROY (1952) que l'injection aux fœtus de doses relativement fortes de cortisone est bien supportée, mais les causes de la grande résistance du fœtus sont restées obscures. LEROY l'attribue à la diffusion rapide de l'hormone du fœtus dans l'organisme maternel. Cette explication paraît difficile à retenir pour nos expériences dans lesquelles les conditions sont toutes différentes. Ce n'est pas le fœtus qui reçoit l'hormone, mais la mère.

Il en résulte une imprégnation permanente du fœtus par le sang maternel dont le taux en cortisone est élevé. Qu'il en soit ainsi, nous en avons la preuve par l'atrophie et le défaut de différenciation de la cortico-surrénale fœtale. Or c'est précisément pendant la période où la cortisone agit sur le fœtus que le développement est le moins perturbé : la croissance se trouve inhibée seulement après la naissance, lorsque l'action hormonale a cessé.

L'examen morphologique n'ayant révélé chez le nouveau-né d'autres modifications constantes que l'atrophie cortico-surrénale on pouvait se demander si les troubles du développement étaient liés à l'insuffisance surrénalienne. Mais cette hypothèse qui a été soumise à l'épreuve expérimentale est contredite par les faits. L'injection d'hormone corticotrope à ces nouveau-nés tout en stimulant leur surrénale n'améliore pas leur croissance et n'accroît pas leur résistance.

Les investigations furent donc étendues vers la recherche d'une déficience maternelle portant sur l'allaitement.

L'étude de ce problème a été faite au moyen d'échanges de mères, par des expériences sur des femelles normales traitées après la parturition, par l'analyse chimique du lait et par l'examen morphologique de la glande mammaire. Nos expériences en ce domaine, resté complètement inexploré, nous ont révélé des faits inattendus. L'administration de cortisone pendant la gestation stimule le développement mammaire et hâte les processus de lactogenèse.

Le déterminisme de cette stimulation est discuté et nous pensons qu'il réside en une stimulation d'origine hypophysaire. L'aspect très actif des corps jaunes de l'ovaire, dont les cellules présentent une forte charge lipidique, conduit à penser que la cortisone stimule la libération de la prolactine hypophysaire.

Des arguments en faveur de cette hypothèse nous sont aussi fournis par JOHNSON et MEITES (1955) qui constatent chez la rate non gravide traitée par la cortisone ou l'A.C.T.H. une augmentation de la teneur hypophysaire en prolactine.

Toutefois malgré le développement satisfaisant de la glande mammaire le lait des rates traitées par la cortisone s'avère incapable d'assurer le développement des nouveau-nés. Les échanges de mères et le résultat obtenu sur des rates traitées après la parturition sont à cet égard démonstratifs. Il nous a été malheureusement impossible de déterminer les causes de la nocivité du lait ni de déceler des modifications qualitatives du moins en ce qui concerne les protéines et les lipides.

Une autre éventualité, la présence de la cortisone ou d'un de ses métabolites dans le lait et son passage au nouveau-né devait être envisagée. Cette hypothèse n'a pu être vérifiée par des techniques chimiques suffisamment sensibles mais deux constatations la rendent peu probable. D'une part le lait de rates traitées seulement pendant la gestation s'avère aussi insuffisant pour le nouveau-né que celui de rates traitées pendant toute la période de l'allaitement, de l'autre l'absence de modifications surrénaliennes importantes chez les rats dont les mères sont quotidiennement injectées de cortisone pendant l'allaitement.

L'inhibition post-natale de la croissance est-elle uniquement due à la nocivité du lait maternel ? Certains faits, comme par exemple, le ralentissement de la croissance de rats normaux dont les mères sont injectées de cortisone pendant l'allaitement, pourraient le faire croire. Mais d'autres expériences, notamment les échanges de mères

au cours desquels des nouveau-nés issus de mères traitées par la cortisone pendant la gestation, sont allaités par des mères normales, montrent que les causes de l'inhibition de la croissance post-natale sont plus complexes. En effet dans ces conditions, c'est-à-dire lorsqu'on fournit au nouveau-né un lait normal, leur mortalité est certes moindre et leur développement meilleur que s'ils sont élevés par leurs propres mères, mais il reste néanmoins inférieur à celui de rats normaux. Il est donc sûr que l'imprégnation prénatale de ces rats modifie leur constitution ou crée une déficience qui les rend très fragiles.

Nous avons donc été conduit à étudier le rôle éventuel des troubles métaboliques induits par la cortisone et à étendre aussi l'expérimentation au nouveau-né.

On devait avant tout songer à une perturbation du métabolisme protéique car depuis les observations de LI et EVANS (1947) on sait que les glucocorticoïdes, et en particulier la cortisone, augmentent la désintégration des protéines en favorisant leur conversion en composés hydrocarbonés. HOER et BRASSEUR (1954) attribuent d'ailleurs l'effet nocif qu'exerce la cortisone sur la gestation de la lapine à l'intensification de la néoglycogénèse. Tous nos essais destinés à corriger l'action catabolique de la cortisone par des régimes hyperprotéiques, par l'adjonction de vitamine B₁₂ ou de testostérone se sont avérés négatifs.

Pensant pouvoir mieux déceler les causes de l'inhibition cortisonique de la croissance par des expériences sur le nouveau-né l'influence de substances antagonistes fut également examinée sur des rats issus de mères normales, traités par la cortisone dès leur naissance ou seulement à partir du 20^e jour. Ces recherches devaient d'ailleurs nous apporter une indication sur le déterminisme probable de la grande fragilité de nos rats.

Pendant toutes ces expériences, les injections de cortisone furent alternées avec des injections de substances qui s'opposent soit à l'atrophie corticale soit à certains effets métaboliques de la cortisone.

Rappelons brièvement les principaux résultats.

La désoxycorticostérone et le sel n'empêchent pas l'inhibition de la croissance provoquée par la cortisone, la testostérone l'accroît même. Il semble donc que l'inhibition de la croissance n'est pas directement liée à l'atrophie cortico-surrénale mais à une déficience ou à une perturbation plus profonde.

On pouvait envisager une déficience en vitamine B₁₂ et peut être aussi en thiamine ou en méthionine car DESAULES et coll. (1954) ont signalé que ces deux dernières substances s'opposent à l'inhibition de la croissance induite par la cortisone sans empêcher la manifestation de ses effets anti-inflammatoires. Dans nos expériences sur le nouveau-né seule la thiamine a légèrement atténué l'effet inhibiteur de la cortisone, mais cette amélioration est très fugace.

Par contre les résultats obtenus avec l'hormone somatotrope nous paraissent beaucoup plus significatifs. L'adjonction de cette hormone ne supprime pas l'effet nocif de la cortisone mais atténue quelque peu

ses manifestations chez le nouveau-né. En général la croissance est légèrement améliorée et la survie est prolongée de 4 à 5 jours. De plus si on poursuit l'expérience sur le rat impubère on constate une étroite relation entre les effets favorables de la S.T.H. sur la croissance et son pouvoir anti-infectieux. C'est dans les cas où l'éclosion des processus infectieux est la plus reculée que la croissance est la meilleure. Tout se passe comme si l'hormone somatotrope améliorait la croissance de ces rats en augmentant leur résistance à l'infection microbienne. Ou en d'autre terme, comme si l'inhibition de la croissance était liée avant tout à la diminution de la résistance générale et à l'atténuation des mécanismes de défense.

Pareille hypothèse est en accord avec de nombreuses observations qui montrent que l'administration de cortisone diminue les principaux moyens de défense de l'organisme, en ralentissant l'activité phagocytaire TIMIRAS (1951) CRABBE (1954), en inhibant l'activité du S.R.E. HELLER (1955) et aussi la formation des anti-corps. C'est à cette diminution des processus de défenses que l'on attribue la fréquence des infections au cours des traitements cortisoniques. Toutefois pendant la gestation la cortisone n'amoindrirait pas la résistance des rats aux infections (CHEDID (1954)).

Le fait que chez la femelle gestante, la cortisone ne diminue pas les processus de défense est susceptible d'expliquer du moins partiellement la différence de comportement du fœtus et du nouveau-né. Il est possible que le fœtus qui bénéficie de l'immunité de la mère supporte des quantités importantes de cortisone sans dommages apparents, alors que livré à lui-même le nouveau-né perd cette protection et subi rapidement l'effet nocif de la cortisone. C'est donc en définitive à une diminution de la résistance générale que l'on est conduit à attribuer la forte mortalité post-natale et peut-être aussi l'inhibition de la croissance, qui contraste d'une façon si marquée avec le développement fœtal relativement normal.

Si la principale perturbation induite par la cortisone réside en une modification des réactions sérologiques on conçoit mieux pourquoi l'adjonction de substances qui s'opposent soit à l'atrophie corticosurrénale, soit aux effets métaboliques de la cortisone n'apporte en définitive pas de véritables améliorations.

Signalons par ailleurs qu'il nous a été impossible de prévenir les processus infectieux qui surviennent lors des traitements de cortisone par l'injection simultanée de pénicilline.

*
**

Les résultats obtenus avec l'hormone corticotrope sont très nets. Administrée dans les mêmes conditions et à des « doses thérapeutiques équivalentes » à celles de la cortisone, l'hormone corticotrope ne modifie pas l'évolution de la gestation et ne perturbe pas l'allaitement. Cependant les nouveau-nés, issus de mères traitées par l'A.C.T.H. pendant la gestation, dont aucun n'a présenté de malformations se développent plus lentement que les témoins et seul 10 à 15 % d'entre eux dépassent l'âge de 40 jours.

Il est donc incontestable que l'hormone corticotrope tout en étant moins nocive que la cortisone, confère malgré tout à ces rats une grande fragilité qu'aucun signe morphologique ne laissait prévoir.

L'hormone corticotrope a également une influence moins défavorable que la cortisone sur le nouveau-né.



En ce qui concerne l'influence de la cortisone et de l'A.C.T.H. sur le développement sexuel, problème qui a donné lieu à des interprétations contradictoires nous avons apporté des faits nouveaux. L'administration de ces deux hormones à la femelle gestante ne modifie pas le développement de l'appareil génital : les gonades et le tractus génital des nouveau-nés présentent le même aspect que chez les témoins. De plus les échanges de mères montrent que l'imprégnation pré-natale de cortisone est compatible avec une activité génitale normale et la reproduction. En effet les rats issus de mères traitées par la cortisone pendant la gestation et qui furent allaités par des mères normales ne présentèrent qu'un retard de quelques jours de leur puberté et se sont reproduits normalement.

Des retards du développement sexuel ne furent observés que sur des rats témoins allaités par des mères traitées par la cortisone pendant la gestation ou pendant la lactation.

Dans les deux cas l'aspect infantile du tractus génital coïncide avec une importante déficience du développement somatique. Aussi pensons-nous que les causes du sous-développement sexuel sont dues à la déficience générale et non à une action spécifique de la cortisone.

Exception faite des cas où une profonde déficience du développement somatique retentit sur la sphère sexuelle, l'imprégnation prénatale ou post-natale par la cortisone ou l'hormone corticotrope ne perturbe pas le développement des gonades et leur activité fonctionnelle.

(Laboratoire d'Embryologie, Faculté de Médecine
et Ecole des Hautes Etudes, Paris).

BIBLIOGRAPHIE.

- ALLOITEAU (J. J.), COURVOISIER (B.). — Action anticœstrale de la cortisone chez la ratte. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 553.
- ANTOPOL (W.). — Anatomic changes produced in mice treated with excessive doses of cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1950, **73**, 263.
- ASCHKENASY-LELU (P.), TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Influence d'une surcharge alimentaire en protéines sur la physiologie sexuelle et la croissance du rat. *Arch. Sc. Physiol.*, 1953, **7**, 129.
- ATERMAN (K.), GREENBERG (S. M.). — Experimental exophthalmos produced by cortisone in rats. *Arch. Ophthalm.*, 1954, **51**, 822.
- BAKER (B. L.), INGLE (D. J.). — Growth inhibition in bone and bone marrow following treatment with ACTH. *Endoc.*, 1948, **43**, 422.
- BAKER (B. L.), WHITAKER (W. L.). — Relationship of adrenal cortex to inhibition of growth of hair by estrogen. *Am. J. Physiol.*, 1949, **159**, 118.

- BAKER (B. L.), SHAIRER (M. A.), INGLE (D. J.), LI (Ch.). — The induction of involution in the male reproductive system by treatment with adrenocorticotropin. *Anat. Rec.*, 1950, **106**, 345.
- BAKER (B. L.). — A comparaison of the histological changes induced by experimental hyperadrenocorticalism and inanition. *Recent progress in hormone research*, 1952, **7**, 331.
- BASTENIE (P. A.), GEPTS (W.), DESCLIN (L.). — Mécanisme d'action de la cortisone sur la thyroïde du rat. *Ann. Endocrinol.*, 1952, **13**, 864.
- BAXTER (H.), FRASER (F. C.). — The production of congenital defects in the offspring of female mice treated with cortisone. *Mc Gill. Med. Journ.*, 1950, **19**, 245.
- BLIVAIS (B. B.), RUSSEL (O. H.), ROSENZWEIG (R. E.), McNIEL. — Sexual development in female rats treated with cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1954, **86**, 678.
- BODANSKY (O.) et MONEY (W. L.). — Rates of development and regression of changes during and after prolonged cortisone administration in rats. *Endocrinology*, 1954, **55**, 173.
- BRET (A. J.), BARDIAUX (M.), HILBERT (J.). — La cortisone au cours de la grossesse. *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 613 et 595.
- BRIMBLECOMBE (R. W.), HALKERSTON (I. D. K.), REISS (M.). — The effect of various ACTH extracts on the gonads. *J. Endocrinol.*, 1954, **10**, 291.
- BROWN-GRANT (K.). — Inhibition of the release of thyroidal radioiodine in the rat by cortisone. *Endocrinology*, 1955, **56**, 607.
- CHAMORRO (A.). — Influence de la thyroïde et de la surrénale dans la stimulation mammaire par la sécrétion ovarienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1946, **140**, 499.
- CHEDID (L.). — Actions comparées de la prométhazine, de la chlorpromazine et de la cortisone chez la souris recevant des doses mortelles d'une andotoxine bactérienne. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1039.
- CHEDID (L.), BOYER (F.) et SAVIARD (M.). — Disparition de différents effets de la cortisone chez la femelle gestante du rat. *C. R. Ac. Sc.*, 1954, **238**, 156.
- CHEDID (L.) et BOYER (F.). — Etude comparative du pouvoir antitoxique de la cortisone et de la Chlorpromazine. *Ann. Institut Pasteur*, 1955, **88**, 336.
- CHEYMOL (J.), DELSOL (M.) et PAZIN (M.). — Actions pondérales et histologiques de la cortisone et d'un antithyroïdien au niveau de l'hypophyse et de la thyroïde chez le rat blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 985.
- CHEYMOL (J.), DELSOL (M.) et PAZIN (M.). — Cortisone et antithyroïdien. Actions pondérales et histologiques sur l'hypophyse et la thyroïde chez le rat blanc. *Ann. Endocrinol.*, 1953, **14**, 806.
- CLOSON (J.), BETZ (H. E.) et Van CAUWENBERGE (H.). — Cortisone, ACTH et fonction thyroïdienne chez le rat. *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 295.
- COHEN (A.). — Répartition des lipides dans le cortex surrénal d'embryons de rats décépités. *Arch. Anat. Microsc. et Morph. exp.*, 1955, **44**, 265.
- COLLINS (E. J.) et OLSON (K. J.). — Inhibition of steroid-induced adrenal hypofunction. *Proc. Soc. Exp. Biol. A Med.*, 1954, **87**, 76.
- COLLINS (E. J. S.). — Steroid-induced adrenal pituitary hypofunction. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1955, **89**, 443.
- COMBESCOT (Ch.) et MAROIS (M.). — Sur les rapports de la cortisone et de la progestérone envisagés chez la lapine. *C. R. Ac. Sc.*, 1952, **234**, 2484.
- COURRIER (R.) et COLONGE (A.). — Cortisone et gestation chez la lapine. *C. R. Ac. Sc.*, 1951, **232**, 1164.
- COURRIER (R.), COLONGE (A.) et BACLESSE (M.). — Action de la cortisone administrée à la mère sur la surrénale du fœtus de rat. *C. R. Acad. Sc.*, 1951, **233**, 333.
- COURRIER (R.) et MAROIS (M.). — Relations entre la testostérone et la cortisone dans leurs effets sur certains organes récepteurs. *C. R. Ac. Sc.*, 1952, **234**, 271.
- COURRIER (R.), BACLESSE (M.) et MAROIS (M.). — Rapports de la cortico-surrénale et de la sexualité. *J. de Physiol.*, 1953, **45**, 327.

- COWIE (A. T.) et FOLLEY (S. J.). — Adrenalectomy and replacement therapy in lactating rats. 3. Effects of desoxycortistérone acetate and 11-oxygenated cortical steroids on lactation in adrenalectomized rats, maintained on stock or high protein diets. *J. Endocrinol.*, 1947, 5, 24 et 14.
- COWIE (A. T.) et TINDAL (J. S.). — Maintenance of lactation in adrenalectomized rats with aldosterone and 9-halo derivatives of hydrocortisone. *Endocrinology*, 1955, 56, 612.
- CRABBE (J.). — Fonction phagocytaire des macrophages et thérapeutique à l'ACTH et à la cortisone. *Ann. Endocrinol.*, 1954, 15, 636.
- CRABBE (J.). — L'influence d'une dose minime de cortisone sur la fonction phagocytaire des macrophages, chez le lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 1885.
- DAVIDSON (C. S.) et MOON (H. D.). — Effect of adrenocorticotrophic extract on accessory reproductive organs of castrated rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1936, 35, 281.
- DAVIS (M. E.) et PLOTZ (E. J.). — The effects of cortisone acetate on intact and adrenalectomized rats during pregnancy. *Endocrinology*, 1954, 54, 384.
- DE COSTA (E. J.) et ABELMAN (M. A.). — Cortisone and pregnancy. An experimental and clinical study of the effects of cortisone on gestation. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 1952, 64, 746.
- DELOST (P.). — Les corrélations génito-surréaliennes chez le Campagnol des champs (*Microtus arvalis* P.). Thèse Science, Paris, 1954.
- DESAULLES (P.), SCHULER (W.) et MEIER (R.). — Essais d'inhibition des effets de la cortisone sur le granulome expérimental du rat. *Helv. Physiol. Acta*, 1954, 12, 64.
- DOMM (L. V.) et LEROY (P.). — Effect of cortisone on rat fetuses. *J. of Dental research.*, 1951, 30, 488.
- DUCOMMUN (P.) et DUCOMMUN (S.). — Sur l'action de la somatotrophine hypophysaire dans la prévention des infections favorisées par le surdosage en cortisone. *Ann. Endocrinol.*, 1953, 14, 765.
- DUREY (J. M.). — La cortico-surrénale chez la rate pendant la lactation : III. Variation du poids et rapport corticale médullaire. *Ann. Endocrinol.*, 1952, 13, 188.
- ELLIOTT (J. R.) et TURNER (C. W.). — The mammary gland spreading factor in normal pregnant animals. *Endocrinology*, 1954, 54, 248.
- ERSHOFF (B. H.). — Beneficial effects of liver on Cortisone acetate toxicity in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1951, 78, 836.
- EVANS (H. S.). — Action of cortisone on developing chick embryo. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1953, 83, 31.
- EVANS (H. J.) et CLINGEN GEORGIA. — Effects of cortisone acetate on rate feti. *Anal. Rec.*, 1953, 117, 624 (abstract).
- EVANS (H. M.), SIMPSON (M.) et LI (C. H.). — Inhibiting effect of ACTH on the growth of male rats. *Endocrinology*, 1943, 33, 237.
- FAINSTAT (T.). — Cortisone induced congenital cleft palate in rabbits. *Endocrinology*, 1954, 55, 502.
- FLUX (D. S.), FOLLEY (S. J.) et ROWLAND (S. J.). — The effect of adrenocorticotrophic hormone on the yield and composition of the milk of the cow. *J. Endocrin.*, 1954, 10, 333.
- FOLLEY (S. J.). — Recherches récentes sur la physiologie et la biochimie de la sécrétion lactée. *Actualités biochimiques*, N° 18, 1954. Masson et Cie, Edit., Paris.
- FOLLIS (R. H. Jr.). — Effect of cortisone on growing bones of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1951, 76, 722.
- FRASER (F. C.) et FAINSTAT (T. D.). — The production of congenital defects in the offspring of pregnant mice treated with cortisone. A progress report. *Pediatrics*, 1951, 8, 527.
- FRASER (F. C.), FAINSTAT (T. D.) et KALTER (H.). — The experimental production of congenital defects with particular reference to cleft palate. *Etudes Néo-Natales*, 1953, 2, 43.
- FROHMAN (G. J.) et GORDON (A. S.). — A quantitative study of adrenal influences upon the cellular elements of bone marrow. *Endocrinology*, 1955, 57, 711.

- GAUNT (R.), HOWELL (C.) et ANTONCHER (N.). — The effect of other steroids to the response to cortisone. *J. Clin. Invest.*, 1952, **12**, 958.
- GAUNT (R.), TUTHILL (C. H.), ANTONCHER (N.) et LEATHEM (J. H.). — Antagonists to cortisone : an ACTH : like action of steroids. *Endocrinology*, 1953, **52**, 407.
- GIROUD (A.) et LEBLOND (C. P.). — L'acide ascorbique dans les tissus et sa détection, Hermann, Edit., Paris, 1936.
- GIROUD (A.) et SANTA (N.). — Variations sexuelles du cortex et de la médullo-surrénale. Variations pondérales et taux de l'acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.*, 1940, **133**, 420.
- GLAUBACH (S.), ANTROPOL (W.) et GRAFF (S.). — Excessive doses of Cortisone on pregnant mice : effect on development and survival of the fœtus and newborn and on the maternal breast tissue. *Bull. New-York Acad. Med.*, 1951, **27**, 398.
- GROSSFELD (H.) et RAGAN (C.). — Action of hydrocortisone on cells in tissue culture. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1954, **86**, 63.
- GUNBERG (D. L.). — Some effects of hydrocortisone administered to pregnant rats. *Anal. Rec.*, 1956, **124**, 299, N° 285 (abstract).
- HALMI (N. S.). — Cortisone et action of exogenous thyrotrophin in hypophysectomized rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1952, **80**, 175.
- HARTMANN (L. F.). — Action diabétogène de diverses somatotrophines et sa modification par la cortisone. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, **148**, 1637.
- HEBERT (S.) et BARBARIN (Y.). — Etude histochimique de la cortico-surrénale du rat nouveau-né. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, **147**, 1886.
- HELLER (H.). — Aspects of adrenal and pituitary function in the newborn. *Etudes Néo-Natales*, 1954, **3**, 31.
- HELLER (J. H.). — Cortisone and Phagocytosis. *Endocrinology*, 1955, **56**, 80.
- HERTZ (R.) et TULLNER (W. W.). — Progestational activity of halogenated corticosteroids and related compounds in rabbit and monkey. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1956, **91**, 76.
- HISAW (F. L.) et VELARDO (J. T.). — Inhibition of progesterone in decidual development by steroid compounds. *Endocrinology*, 1951, **49**, 732.
- HISAW (F. L.) et VELARDO (J. T.). — Influence of adrenal on decidual development. *Proc. Soc. Biol. a Med.*, 1955, **89**, 253.
- HOET (J. P.) et BRASSEUR (L.). — Le métabolisme des glucides au cours de la gestation. *Ann. Endocrinol.*, 1954, **15**, 26.
- HUNT (A. B.) et MCCONAHEY (W. M.). — Pregnancy associated with diseases of the adrenal glands. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1953, **66**, 970.
- INGLE (D. J.) et FISHER (G. T.). — Effect of adrenalectomy during gestation on the size of the adrenal glands of new-born rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1938, **39**, 149.
- INGLE (D. J.), SHEPPARD (R.), OBERLE (E. A.) et KUIZENGA (M. H.). — A comparison of the acute effects of corticosterone and 17-hydroxycorticosterone on body weight and the urinary excretion of sodium, chloride, potassium, nitrogen and glucose in the normal rat. *Endocrinology*, 1946, **39**, 52.
- INGLE (D. J.). — The biologic properties of cortisone. *J. Clin. End.*, 1950, **10**, 1312.
- INGLE (D. J.), PRESTUD (M. C.) et NEMAZIS (J. E.). — Effects of administering large doses of cortisone acetate to normal Rats. *Am. J. Physiol.*, 1951, **166**, 171.
- JACOBSON (D.). — The action of corticotropic and adrenal cortex hormones on the mammary gland. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1949, **17**, 423.
- JAILER (J. W.) et KNOWLTON (A. I.). — Stimulated adreno-cortical activity during pregnancy in Addisonian patient. *J. Clin. Invest.*, 1950, **29**, 1430.
- JAILER (J. W.). — Adrenal function during pregnancy and the effect of ACTH during pregnancy. Clinical ACTH Conf. J. R. Mote Edit., Churchill London, 1951, 77.
- JOHNSON (R. M.) et MEITES (J.). — Effects of cortisone, hydrocortisone and ACTH on mammary growth and pituitary prolactin content of rats. *Proc. Soc. Biol. a Med.*, 1955, **89**, 455.

- JOHNSTON (R. F.) et SMITHEORS (J. F.). — The effects of estrogen on mammary structure of adrenalectomized and thiouracil treated castrate rats. *Endocrinology*, 1948, 43, 193.
- JONES (J. M.), LLOYD (C. W.) et WYATT (T. C.). — A study of the interrelationships of maternal and fetal adrenal glands of rats. *Endocrinology*, 1953, 53, 182.
- JOSIMOVICH (J. B.), LADMAN (A. J.) et DEANE (H. W.). — A histophysiological study of the developing adrenal cortex of the rat during fetal and early postnatal stages. *Endocrinology*, 1954, 54, 627.
- JOST (A.). — Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de lapin. Thèse sciences, Paris ou *Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp.*, 1947, 36, p. 151, 242 et 271.
- JOST (A.). — Sur le rôle de la vasopressine et de la corticostimuline (ACTH) dans la production expérimentale de lésions des extrémités fœtales (hémorragies, nécroses, amputations congénitales). *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1805.
- JOST (A.) et GELOSO (J. P.). — Recherche de l'activité androgène de la surrénale par la greffe sur la vésicule séminale de rats castrés. *C. R. Soc. Biol.*, 1954, 148, 474.
- JOST (A.), JACQUOT (R.) et COHEN (A.). — Sur les interrelations entre les hormones corticosurrénales maternelles et la surrénale du fœtus de rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 1319.
- JOST (A.). — The age factor in some prenatal endocrine events. Ciba Foundation — Colloquia on ageing, 1956, 2, 18 ; 1956, idem, discussion, 175.
- KARNOFSKY (D. A.), RIDGWAY (L. P.) et PATTERSON (P. A.). — Growth inhibiting effect of cortisone acetate on the chick embryo. *Endocrinology*, 1951, 48, 596.
- KATZENSTEIN (L.) et MORRIS (N.). — Cortisone and ACTH in pregnancy. *New Engl. J. Med.*, 1954, 250, 366.
- KILBOURNE (E. D.). — Influence of cortisone on experimental viral infection. Effects on antibody formation and acquired immunity. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1955, 90, 685.
- KITCHELL (R. L.) et WELLS (L. J.). — Functioning of the hypophysis and adrenals in fetal rats : effects of hypophysectomy, adrenalectomy, castration, injected ACTH and implanted sex hormones. *Anat. Rec.*, 1952, 112, 561.
- KNOBIL (E.) et BRIGGS (F. N.). — Fetal-maternal endocrine interrelations the hypophyseal adrenal system — *Endocrinology*, 1955, 57, 147.
- KNOBIL (E.) et FREGLY (M. J.). — Effect of ascorbic acid on the adrenal gland after hypophysectomy and after exposure to cold. *Endocrinology*, 1955, 56, 614.
- KUIZENGA (M. H.), NELSON (J. W.) et INGLE (D. J.). — The effect of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone on the growth of young adrenalectomized rats. *Ann. Physiol.*, 1943, 139, 499.
- KUPPERMAN (H. G.). — Conception during cortisone therapy and effect on offspring. *N. Y. St. J. Med.*, 1953, 53, 3031.
- LACOME (M.). — L'avortement endocrinien existe-t-il ? Moyens de diagnostic. *Sem. Hôp. Paris*, 1955, 31, 119.
- LADMAN (A. J.) et DEANE (H. W.). — The effect of the administration of ACTH or chorionic gonadotrophin on the adrenal cortex of the neonatal rat. *Anat. Rec.*, 1955, 122, 481.
- LAZARUS (S. S.) et BENCOSME (S. A.). — Alterations of pancreas, during cortisone diabetes in rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1955, 89, 114.
- LEROY (P.). — Effets de la cortisone sur le testicule des mammifères et des Oiseaux. *C. R. Acad. Sc.*, 1951, 233, 976.
- LEROY (P.) et DOMM (L. V.). — Observations on the effects of daily administrations of cortisone in young white rats. *J. of Dental Research*, 1951, 30, 488.
- LEROY (P.). — Effets de la cortisone sur le développement et les glandes endocrines des rats et des hamsters. Thèse de sciences, Paris, 1952.
- LI (C. H.) et EVANS (H. M.). — The properties of the growth and adrenocorticotrophic hormones. *Vit. a. Horm.*, 1947, 5, 197.
- LI (C. H.). — Growth and adrenocorticotrophic hormones of anterior pituitary. *Harvey Lectures*, 1951, 47, 181.

- MARGULIS (R. R.) et HODGKINSON (C. P.). — Evaluation of the safety corticotropin (ACTH) and cotrisone in pregnancy. *Obst. Gyn.*, 1953, 1, 276.
- MARGULIS (R. R.), HODGKINSON (C. P.), RATTAN (W. C.) et JEWELL (J. S.). — Toxemia of pregnancy, ACTH and cortisone therapy. *Am. J. Obst. Gyn.*, 1954, 67, 1237.
- MAYER (G.) et KLEIN (M.). — Physiologie de la lactation. *Ann. Nutrition et d'Alimentation*, 1948, 11, 113.
- MEITES (I.). — Counteraction of cortisone inhibition of bloody, hair and thymus growth by vitamin B₁₂ and aureomycin. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1951, 78, 692.
- MEITES (J.) et PENG (Y. S. L.). — Prevention by Vitamines B₁₂ of protein catabolic action of cortisone. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1954, 85, 341.
- MERCIER-PAROT (L.). — Influence des œstrogènes et de la castration sur la thyroïde du rat. *Bull. Mic. Appl.*, 1952, 2, 117.
- MERCIER-PAROT (L.) et TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Structure de la thyroïde du rat intact et hypophysectomie traité par la cortisone. *C. R. Ac. Sc.*, 1953, 237, 408.
- MERCIER-PAROT (L.). — Troubles du développement post natal du rat après administration de cortisone à la mère gestante et allaitante. *C. R. Ac. Sc.*, 1955, 240, 2259.
- MERCIER-PAROT (L.). — Action comparative de la cortisone et de l'hormone corticotrope (ACTH) sur la croissance du rat nouveau-né. *C. R. Ac. Sc.*, 1956, 242, 1074.
- MEUNIER (J. M.), DULUC (A. J.) et MAYER (G.). — Action de la cortisone sur l'œstrus succédant à l'accouchement et à l'ablation de l'utérus gravide chez la rate. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 692.
- MIGEON (C. J.), PRYSTOWSK (H.), GRUMBACH (M.) et BYKON (M. C.). — Placental passage of 17 hydrocortistéroïds. Comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effect of the ACTH and hydrocortisone administration. *The Journ. of Clinical Investigat.*, 1956, 35, 488.
- MONEY (W.), KRAINTZ (L.), FAGER (N.), KIRSCHNER (L.) et RAWSON (R. W.). — The effects of various steroids on the collection of radioactive iodine by the thyroid gland of the rat. *Endocrinology*, 1951, 48, 682.
- MONTGOMERY (P. O'B.) et GREEN (C.). — Reversal of cortisone inhibition of Wound healing by tissue culture media. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1954, 86, 657.
- MONTGOMERY (P. O'B.). — Effect of amniotic fluid on cortisone inhibition of growth. *Proc. Soc. Exp. Biol. A Med.*, 1955, 90, 410.
- MOORE (C. R.). — Adrenal cortical secretions in relation to the reproductive system of rats. *J. Clin. Endocrin. and metabolism*, 1953, 13, 330.
- MOSZKOWSKA (A.). — Réaction du tractus génital de la rate castrée aux injections simultanées de cortisone et d'œstradiol ou de cortisone et de propionate de testostérone. *C. R. Soc. Biol.*, 1953, 147, 567.
- PERRY (W. F.). — The action of cortisone and ACTH on thyroid function. *Endoc.*, 1951, 49, 284.
- SAKIZ (E.). — Nouvelles remarques à propos de l'action de la cortisone sur le cortex surrénal de la souris. *C. R. Soc. Biol.*, 1955, 149, 543.
- SAMES (G. L.) et LEATHEM (J. H.). — Influence of desoxycorticosterone acetate and cortisone acetate on body weight of chick embryos. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1951, 78, 231.
- SAMES (G. L.) et LEATHEM (J. H.). — Influence of adrenal steroids on chick embryo. *Anat. Rec.*, 1952, 113, N° 4.
- SAYERS (G.). — The adrenal cortex and homeostasis. *Physiol. Rev.*, 1950, 30, 241.
- SCHMIDT (I. G.) et HOFFMAN (R. G.). — Effects of ACTH on pregnant monkeys and their offspring. *Anat. Rec.*, 1954, 118, 351 (abstract).
- SCHMIDT (I. G.) et HOFFMANN (R. A.). — Effects of ACTH on pregnant monkeys and their offspring. *Endocrinology*, 1954, 55, 125.
- SCHWARTZ (N. B.), SHIRKY (L. E.) et STECK (I. E.). — Pituitary-adrenal function during pseudopregnancy and early pregnancy in rats. *Endocrinology*, 1955, 57, 114.

- SELYE (H.). — Prevention by somatotrophin of the catabolism which normally occurs during stress. *Endocrinology*, 1951, **49**, 197.
- SELYE (H.). — The influence of SHT, ACTH and cortisone upon resistance to infection Canadian Medical Association Journal, 1951, **64**, 489.
- SELYE (H.). — Role of somatotrophic hormone (STH) in body defense against infection. *Fed. Proceed.*, 1952, **11**, N° 1.
- SELYE (H.). — Interactions between corticoid and folliculoid hormones in the regulation of anabolism, lymphatic tissue and inflammation. *Acta Endocr.*, 1955, **20**, 1.
- SHAPER (A. G.) et DYSON (A.). — Cortisone, corticotrophin and infection. *Lancet*, 1955, **268**, 887.
- SHAW (J. C.), CHUNG (A. C.) et BUNDING (I.). — The effect of pituitary growth hormone and adrenocorticotrophic hormone on established lactation. *Endocrinology*, 1955, **56**, 327.
- SMITH (P. E.). — The endocrine glands in hypophysectomized pregnant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) with special reference to the adrenal glands. *Endocrinology*, 1955, **56**, 271.
- SMITH (T. C.). — The effect of estrogen and progesterone on mammary gland growth in the rat. *Endocrinology*, 1955, **57**, 33.
- SOULAIRAC (A.), SOULAIRAC (M. L.) et TEYSSEYRE (J.). — Action de la corticostimuline hypophysaire, de la cortisone et de la desoxycorticosterone sur le testicule et le canal déférent du rat normal adulte. *Ann. Endocrin.*, 1955, **16**, 229.
- SOULAIRAC (A.), TEYSSEYRE (J.) et SOULAIRAC (M. L.). — Action de l'administration chronique de cortisone sur le comportement sexuel du rat mâle. Effets concomitants sur le système nerveux et sur différentes glandes endocrines. *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 692.
- STOERK (H. C.), KNOWLTON (A. I.) et LOEB (En.). — Failure of liver feeding to counteract cortisone effects other than growth inhibition. *Proc. Soc. Biol. a Med.*, 1954, **85**, 627.
- TALALAY (P.), DOBSON (M. M.), EBERSOLE (C. M.) et HUGGINS (Ch.). — Physiological interaction of cortisone acetate and diethylstilbœstrol. Lack of androgenic estrogenic effects of cortisone acetate. *Folia endocrin.*, 1952, **4**, 197.
- TERROINE (E. F.) et REICHERT (T.). — De l'action des sels sur le métabolisme azoté. Influence des substances minérales sur la grandeur du métabolisme azoté endogène. *Arch. Intern. Physiol.*, 1930, **32**, 337.
- TIMIRAS (P. S.). — Relationship of the adrenal cortex to the phagocytic activity of the reticulo-endothelial system. *Revue Canadienne de Biologie*, 1951, **10**, 89.
- TRABERT (P.) et BETZ (E. H.). — Influence de la cortisone sur la réponse de la thyroïde à l'hormone thyroïdienne. *Ann. Endocrin.*, 1955, **16**, 938.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Modifications hypophyso-surrénales du rat traité par la cortisone. *C. R. Ac. Sc.*, 1951, **222**, 1610.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Variations du contenu corticotrope de l'hypophyse du rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 170.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.) et MERCIER-PAROT (L.). — Influence de la cortisone sur la gestation et le développement post natal du rat. *C. R. Acad. Sc.*, 1954, **239**, 1689.
- TUCHMANN-DUPLESSIS (H.). — Hormones hypophysaires : somatotrope et corticotrope. *Croissance et métabolisme*. Masson Edit., Paris, 1956.
- VARANGOT (J.). — L'emploi de la cortisone au cours de la grossesse. 3^e Réunion des Endocrinologistes de langue française dans *Ann. Endocrinologie*, 1955, **324**.
- VERNE (J.). — Les critères histochimiques de l'activité fonctionnelle de la cortico-surrénale des mammifères. *Arch. d'Anat. d'Histol. et d'Embryol.*, 1952, **34**, 437.
- VERNE (J.) et HEBERT (S.). — Documents histologiques sur les rapports entre îlots de Langerhans et cortex surrénal. *Ann. Endocrin.*, 1954, **16**, 726.
- WALAAS (E.) et WALAAS (O.). — Studies on the compensatory hypertrophy of the fetal adrenal glands in the albino rat, produced by adrenalectomy during pregnancy. *Acta Path Microbiol. Scand.*, 1944, **21**, 640.

- WELLS (B. B.) et KENDALL (E. C.). — The influence of corticosterone and C¹⁷ Hydroxy-11-dehydrocorticosterone (compound E) on somatic growth. *Proc. Staff. Mayo Clinic*, 1940, 15, 324.
- WELLS (L. J.). — Some experimental evidence of production of adrenotrophine by the fetal hypophysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.*, 1948, 68, 487.
- WELLS (L. J.). — Microscopical studies of adrenals of fetuses deprived of the hypophysis and given adrenocorticotrophin. *Anat. Rec.*, 1949, 103, 563 (abstract).
- WILHELM (C. M.), GUNDERSON (D. E.), SHUPUT (D.) et MCCARTHY (H. H.). — A study of certain antagonistic actions of pituitary growth hormone and cortisone. *J. Lab. Clin. Med.*, 1955, 45, 516.
- WINTER (C. A.), SILVER (R. H.) et STOERK (H. C.). — Production of reversible hyperadrenocorticism in rats by prolonged administration of cortisone. *Endocrinology*, 1950, 47, 60.
- WOLF (R. C.). — Response of 10 day old mice to cortisone acetate. *Anat. Rec.*, 1953, 117, 550.
- YAKAITIS (A. A.). — Retarded development of the adrenals in fetal rats subjected to subcutaneous implantation of cortisone and hydrocortisone. *Anat. Rec.*, 1955, 121, 423 (abstract).
- YAKAITIS (A. A.) et WELLS (L. J.). — Hypophysis adrenal system in the fetal rat. Adrenals in fetuses subjected to cortisone, D.C.A. hypophyseopria and growth hormone. *Am. J. of Anat.*, 1956, 98, 205.
- ZIZINE (L.), SIMPSON (M. E.) et EVANS (H. M.). — Direct action of the male sex hormone on the adrenal cortex. *Endocrinology*, 1950, 47, 97.
- ZIZINE (L.). — Contribution à l'étude de l'action de la testostérone sur l'atrophie cortico-surénalienne du rat. *Ann. Endocrinol.*, 1953, 14, 758.
-

DEUXIÈME THÈSE.

Propositions données par la Faculté :

« La Peau des Batraciens »

Vu et approuvé :

Paris, le 23 Février 1957.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÈRÈS.

Vu :

et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.



